

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1932-1933

N° 27

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
TOXICOLOGIE DE L'OR

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le 11 juillet 1933

PAR

Victor STEFANESCO

Pharmacien Lieutenant de l'Armée roumaine

JURY { MM. R. FABRE, *Président.*
A. DAMIENS, *Professeur.*
P. FLEURY, *Agrégé.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1932-1933

N° 27

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
TOXICOLOGIE DE L'OR

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le 11 juillet 1933

PAR

Victor STEFANESCO

Pharmacien Lieutenant de l'Armée roumaine

JURY { MM. R. FABRE, *Président.*
A. DAMIENS, *Professeur.*
P. FLEURY, *Agrégé.*

PARIS

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, ✱, ☉ I.
LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, ✱, ☉ I.	Botanique générale.
BÉHAL, Membre de l'Institut, G. O. ✱, ☉ I.	Chimie organique.
PERROT, O. ✱, ☉ I.	Histoire naturelle des Médi- caments.
COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I.	Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
GORIS, ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, ✱, ☉ I.	Physique.
DAMIENS, ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
LUTZ, O. ✱, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires : MM. DÉLÉPINE, O. ✱, ☉ I. et GUERBET, O. ✱, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. MARC HONNORAT, ✱, ☉ I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ☉ I.	Minéralogie.
PICON, ☉ I.	Chimie minérale.
BACH, ☉ I.	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, ✱, ☉ I.	MM. MASCRÉ, ☉ I.	MM. BEDEL, ☉ I.
PICON, ☉ I.	FLEURY, ☉ I.	RÉGNIER, ☉ I.
	BACH, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☉ I., agrégé chargé des T. P. de 1 ^{re} année	Chimie générale.
FLEURY, ☉ I. et RÉGNIER, ☉ I., agrégés, chargés des travaux de	Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ I.	Micrographie.
LEROUX, ☉ I.	Physique.
DEVAL, ✱, ☉ I.	Microbiologie.
DELABY, ✱, ☉ I., PICON, ☉ I. et MASCRÉ, ☉ I. : agrégés, chargés des Travaux généraux de 4 ^e année.	

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, ☉ I.



A MA FEMME

JE DÉDIE CE TRAVAIL

A M. LE PROFESSEUR RENÉ FABRE

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien en chef du groupe hospitalier Necker-Enfants-Malades

En témoignage de respect et de reconnaissance.

A MES JUGES

M. LE PROFESSEUR A. DAMIENS

Professeur de Chimie minérale à la Faculté de Pharmacie de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR P. FLEURY

Professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie de Paris

*Qui m'ont fait l'honneur d'examiner
cette thèse.*

A M. LE PROFESSEUR AL. IONESCO-MATIU

Professeur de Chimie Pharmaceutique à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Iassy (Roumanie)

En témoignage de respect et de reconnaissance.

A M. ERNEST KAHANE

Chef de travaux de Toxicologie à l'Institut de Médecine
du Travail et d'Hygiène industrielle

*En témoignage de ma vive gratitude
et de mon amitié dévouée.*

A M. PAUL CHÉRAMY

Assistant à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien en chef de l'Hôpital Boucicaut

L'expression de ma reconnaissance.

A M. LE MÉDECIN-INSPECTEUR-GÉNÉRAL

DOCTEUR MIHAIL BUTOIANO

Professeur de Médecine opératoire à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Iassy (Roumanie)
Inspecteur Général du Service Sanitaire de l'armée roumaine

Hommages respectueux.

A M. LE PHARMACIEN-GÉNÉRAL

GEORGES GRINTESCO

Directeur de la Direction Pharmaceutique du Ministère de la Guerre

Hommages respectueux.

A M. LE MÉDECIN-GÉNÉRAL

DOCTEUR CONSTANTIN ILIESCO

Directeur de la Direction Sanitaire humaine du Ministère de la Guerre

Hommages respectueux.

A M. LE MÉDECIN-GÉNÉRAL

DOCTEUR MIHAIL NEGOESCO

Médecin en chef de l'Hôpital militaire « Regina Elisabeta »

Hommages respectueux.

A M. LE PHARMACIEN-COLONEL

DOCTEUR CONSTANTIN CERBULESCO

Directeur du Laboratoire central de Chimie de l'Hôpital militaire
« Regina Elisabeta ».

Hommages respectueux.

A M. LE PHARMACIEN-COLONEL NICOLAE DULLY

Pharmacien en chef de l'Hôpital militaire « Regina Elisabeta »

Hommages respectueux.

A M. LE PHARMACIEN-CAPITAINE

DOCTEUR JEAN BIBESCO

Secondaire du Laboratoire central de Chimie de l'Hôpital militaire
« Regina Elisabeta »

Hommages respectueux.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TOXICOLOGIE DE L'OR

INTRODUCTION

M. le Professeur René Fabre en aiguillant nos recherches vers l'étude de la toxicologie de l'or, nous a donné l'occasion d'aborder un problème qui n'est pas du domaine de la toxicologie classique. L'or, en effet, n'ayant guère été utilisé comme poison, et n'ayant pas été non plus la cause d'intoxications industrielles, son étude ne présente pas d'intérêt du point de vue de la toxicologie criminelle et industrielle, qui constitue le chapitre essentiel de l'enseignement de la toxicologie tel qu'il est habituellement pratiqué.

C'est en raison des applications thérapeutiques, qui ont été récemment faites d'un grand nombre de ses composés, que l'or mérite de retenir l'attention du toxicologue. C'est par des accidents assez nombreux, quoique le plus souvent bénins, que se trouve justifiée l'étude que nous faisons. La localisation de l'or donnera sans doute l'explication des accidents observés, et l'étude toxicologique guidera peut-être la clinique en lui donnant des renseignements concernant le sort comparé des différentes formes de médicaments auriques.

Notre étude comporte d'abord une partie analytique assez importante. En effet, si des méthodes de recherche et de dosage de l'or sont bien connues, il n'en a pas moins semblé nécessaire de rechercher lesquelles sont le mieux adaptées à la toxicologie. Notre étude préliminaire a donc eu pour but de montrer quelle est la sensibilité de ces méthodes

et de quelle façon elles peuvent être adaptées à la recherche et au dosage de l'or après destruction nitro-sulfo-perchlorique des tissus.

Ce travail constitue en effet la première application systématique, à un cas particulier, de la méthode nitro-sulfo-perchlorique proposée par M. Ernest Kahane pour la destruction toxicologique des substances organiques, méthode dont MM. R. Fabre et E. Kahane ont défini dans un article récent les modalités d'emploi.

Une partie originale de notre travail a donc consisté à préciser l'application de cette méthode générale et à assigner une limite supérieure aux pertes d'or qui peuvent résulter de son application.

En possession d'une technique précise et sensible, nous avons fait différentes recherches de toxicologie humaine et de toxicologie animale concernant la répartition de l'or dans l'organisme après administration de différents composés, choisis parmi ceux qui sont utilisés en thérapeutique.

Une partie de nos recherches de toxicologie expérimentale ont été faites en liaison avec le laboratoire de M. le Dr Maurice Villaret, professeur d'Hydrologie et Climatologie thérapeutiques à la Faculté de Médecine de Paris, et grâce au concours de M. le Dr Justin-Besançon. Nous sommes heureux d'exprimer à M. le Professeur Villaret et à M. le Dr Justin-Besançon l'expression de nos sentiments de vive reconnaissance. Ces essais ont été effectués en collaboration avec M. Marc Leblanc, Interne des Hôpitaux de Paris, que nous assurons de notre amicale reconnaissance.

Nos recherches n'ont pas d'autre prétention que de constituer une sorte d'introduction à l'étude toxicologique de l'or. Nous sommes reconnaissant à M. le professeur René Fabre, professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris, de les avoir considérées comme suffisantes pour constituer notre thèse de Doctorat en Pharmacie et nous le

prions d'agréer, pour sa bienveillance et sa sollicitude, l'expression de nos sentiments respectueux de profonde gratitude.

M. A. Damiens, professeur de Chimie minérale et M. P. Fleury, professeur agrégé, ont accepté de faire partie de notre jury de thèse. Qu'ils veuillent bien agréer l'expression de notre reconnaissance.

Nous ne saurions oublier notre Maître, M. le professeur Al. Ionesco Matiu, dont les conseils si autorisés et l'exemple ont su nous inspirer le goût du laboratoire. Qu'il daigne recevoir l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

M. Ernest Kahane nous a fait profiter de sa précieuse expérience et nous a été un guide sûr et constant. Nous le prions d'agréer nos vifs sentiments de gratitude et nos sincères remerciements pour les conseils éclairés et les encouragements qu'il a bien voulu nous prodiguer au cours de ce travail.

M. Paul Chéramy, pharmacien des Hôpitaux et assistant à la chaire de Toxicologie, a mis à notre disposition avec une parfaite bonne grâce toutes les sources du Laboratoire. Nous lui exprimons notre vive reconnaissance.

Nous assurons de notre bon souvenir nos camarades de laboratoire : Mlle Truchot, MM. Maccario, Couturier et Brard avec qui nous avons entretenu, durant notre séjour à Paris, les relations les plus cordiales.

* * *

Notre travail comporte tout d'abord des généralités sur :

L'emploi de l'or en thérapeutique,

puis dans sa partie purement technique les chapitres suivants :

Destruction de la matière organique.

Recherche qualitative de l'or par voie chimique,

Recherche qualitative de l'or par voie spectrographique.

Dosage de l'or.

Etude de l'entraînement de l'or au cours de la destruction de la matière organique.

Technique de recherche et de dosage toxicologiques de l'or.

Dans sa seconde partie il comporte l'application des techniques ainsi établies à la toxicologie expérimentale et à la toxicologie clinique :

Recherches de toxicologie animale.

Recherches de toxicologie humaine.

Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

L'OR EN THÉRAPEUTIQUE (1).

Préconisée au xvi^e siècle par Paracelse qui employait l'or comme médicament antisypilitique [44] la chrysothérapie était retombée dans l'oubli ; quelques médecins l'utilisaient bien encore (Chrestien et Niel, de Montpellier, Gailleton à l'Antiquaille, puis Wendt), mais sa pratique n'était pas répandue.

Depuis une trentaine d'années, les progrès de la chimiothérapie ont de nouveau attiré l'attention sur l'or. Robert Koch, au Congrès International de Médecine de Berlin en 1890, a montré que le cyanure double d'or et de potassium CNAu. CNK arrête *in vitro* le développement du bacille tuberculeux à des concentrations voisines de 1 p. 5.000.000 et détruit ce bacille à la concentration de 1 p. 1.000.000 environ, bien que les auteurs aient reconnu depuis le non-fondé de ces conclusions, celles-ci avaient cependant fait entrer l'or dans la liste des métaux lourds qu'Erlich proposa plus tard d'introduire dans la thérapeutique.

Les premiers expérimentateurs de la méthode chrysothérapique moderne s'attaquèrent tout d'abord à la tuberculose pulmonaire, mais le pas fut vite franchi de la tuberculose

1. Nous avons fait, pour la rédaction de ce chapitre, de larges emprunts aux travaux suivants :

Lebeau et Courtois, *Traité de Pharmacie chimique*. Paris, 1929, t. I, p. 382.

Vigne et Dusan, *L'aurothérapie en dermatologie et en syphiligraphie*. *Le Sud Médical et Chirurgical* du 15 janvier 1933.

Bernard L., *Le traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or et de sodium*. *Paris Médical* du 7 janvier 1933.

Zunz E., *Eléments de Pharmacodynamie spéciale*, 1932, t. II, p. 1147.

pulmonaire à la tuberculose de la peau. Le traitement fut ensuite étendu à la lèpre et aux différentes dermatoses : psoriasis, érythème polymorphe, maladie de Dürhing-Brocq, vitiligo etc. Dès 1911 également, l'or était employé dans la thérapeutique antisypilitique.

En 1912, Feldt, Bruck. Glück avaient introduit l'or dans la thérapeutique dermatologique ; les premiers sels employés donnèrent des accidents cutanéomuqueux importants. En 1924, Holger Möllgard révéla un nouveau sel d'or, le thiosulfate (1) double d'or et de sodium (sanochrysine) et donna une impulsion nouvelle aux recherches entreprises dans cette voie ; les constatations de cet auteur avec la sanochrysine semblent montrer que ce médicament agirait sur les bacilles tuberculeux en mettant de la tuberculine ou des principes analogues en liberté dans l'organisme. La légère élévation de température, les troubles cutanés et les autres symptômes qui surviennent à la suite de l'emploi de la sanochrysine ressemblent, en effet, beaucoup à ceux obtenus lors de l'emploi de la tuberculine. Depuis Holger Möllgard, le nombre des sels utilisés s'est multiplié, mais les nouveaux produits ne sont pas dépourvus de toxicité et nombreux sont toujours les accidents de la chrysothérapie.

Parallèlement à ces travaux, dès 1911, on expérimente l'action des sels d'or dans la thérapeutique syphilitique ; après avoir démontré le pouvoir tréponémique des sels d'or, les auteurs parvinrent à mettre en évidence l'accumulation de ces sels dans le cerveau des animaux d'expérience et la stérilisation du cerveau des animaux inoculés avec des souches arsénorésistantes de spirochètes, réalisant pour la première fois la « *therapia sterilisans magna* » d'Erlich.

Depuis une quinzaine d'années le nombre des prépara-

1. Le thiosulfate double d'or et de sodium a été préparé pour la première fois en 1846, par deux pharmaciens français, Fordos et Gélis [31].

tions s'est multiplié ; nous allons tout d'abord rappeler les principales.

SELS D'OR EMPLOYÉS EN THÉRAPEUTIQUE. — Les métaux utilisés en chimiothérapie peuvent se diviser en deux groupes : dans le premier se placent les métaux qui agissent quelle que soit la forme sous laquelle on les administre, par exemple le mercure, le bismuth. Dans le deuxième se placent les métaux qui n'agissent qu'à la condition d'être incorporés dans certaines molécules définies, comme l'est l'arsenic dans diverses préparations, parmi lesquelles les arsénobenzols. L'arsenic employé seul ne possède aucun pouvoir antisypilitique, de même le reste organique de la molécule arsénobenzolée ne présente aucune action antisypilitique ; ce qui agit c'est la molécule arsénobenzol elle-même.

C'est dans ce deuxième groupe qu'il faut placer l'or. Il sera associé à un radical et leur combinaison devra posséder les deux caractères assignés par Erlich : une toxicité réduite au minimum, un pouvoir curateur développé au maximum. On a cherché des radicaux actifs, soit dans la chimie minérale, soit dans la chimie organique. Il faut noter que ce sont les produits où l'or est chimiquement dissimulé qui se sont révélés les moins toxiques.

Les principaux sels d'or utilisés actuellement sont : parmi les sels minéraux, le thiosulfate double d'or et de sodium $[\text{Au}(\text{S}^2\text{O}^3)^2]\text{Na}^3$, auquel Möllgard donna le nom de sanochry-sine. C'est une poudre blanche, qui cristallise en fines aiguilles et qui contient 37 p. 100 d'or environ. Elle est inaltérable, conservée dans un endroit sec et obscur ; elle n'altère pas les substances protéiques, elle semble donc peu toxique. Elle est très soluble dans l'eau et sa dissolution aqueuse est presque neutre. Une solution à 5 p. 100 est isotonique au sang. Enfin elle diffuse très rapidement à travers les membranes organiques. On injecte par voie intraveineuse dans la tuberculose une fois par semaine en solu-

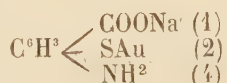
tion aqueuse à 5 p. 100. On commence par 50 mg. et on monte très prudemment jusqu'à 500 mg. A côté de ce sel il faut placer un thiosulfate français dont la formule est identique : la crysalbine.

Les sels organiques sont plus nombreux : un atome d'or monovalent est fixé sous une forme complexe au radical carboné.

Les mieux étudiés [46] sont :

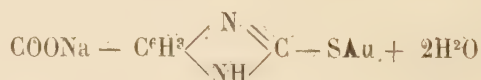
Le cyanure double d'or et de cantharidyléthylène-diamine ou aurocantan se présente sous la forme d'une poudre blanche, soluble dans l'eau et dans l'alcool. On l'administre dans la tuberculose par voie sous-cutanée en commençant par la dose de 10 mg. par jour qu'on porte peu à peu, très prudemment, à 30 mg. en laissant entre deux injections successives un intervalle d'abord de 15 jours, puis de 8 jours.

Le 4-amino-2-aurothiophénolcarbonate sodique ou chrysolgan ou supragol,



se présente sous la forme d'une poudre jaune verdâtre, altérable à l'air et à la lumière, soluble dans environ 10 parties d'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther. Ce composé contient environ 27 p. 100 d'or. On le conserve à l'abri de la lumière en ampoules scellées. On le prescrit dans la tuberculose par voie intraveineuse en solution aqueuse à 10 p. 100. On commence par 20 mg. et on augmente graduellement la dose jusqu'à 200 mg. en laissant entre deux injections successives un intervalle d'abord de 15 jours, puis de 8 jours.

Le sel sodique de l'acide aurothiobenzimidazol-carbonique ou triphal a pour formule :



Ce composé se présente sous la forme d'une poudre jaune clair, soluble dans l'eau. Il renferme environ 14 p. 100 d'or.

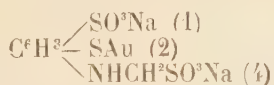
On prescrit le triphal dans la tuberculose, par voie intraveineuse aux mêmes doses et de la même façon que le crysolgan.

L'aurothioglycérolsulfonate sodique ou aurothio-propanol-sulfonate de sodium ou allochrysine de Lumière a pour formule $\text{AuSCH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$. Ce composé se présente sous la forme d'une poudre blanche, amorphe, très soluble dans l'eau. Il renferme environ 47 pour 100 d'or. Il est peu toxique. Il est mieux toléré dans la tuberculose que le thiosulfate double d'or et de sodium et la plupart des autres composés du type R-S-Au. L'allocrysine est employé dans la tuberculose, à la dose de 250 mg. en injections sous-cutanées ou intramusculaires d'une solution à 2 p. 100, faites 1 à 2 fois par semaine.

Dans le *chrysiodal*, on associe l'iode, l'or et le cadmium. Les deux métaux accéléreraient la fixation du métalloïde sur les acides gras non saturés (oléique, crotonique, isocrotonique) existant dans les couches périphériques des bacilles de Koch, ce qui faciliterait l'attaque de ces microorganismes par l'iode.

Dans le *néochrysol*, on associe l'arsénobenzol à l'or ; on augmenterait ainsi l'action antituberculeuse.

Le *4-aminométhylènesulfonate sodique-2-aurothiophénol-1-sulfonate sodique ou solganal* a pour formule :



Il contient 37 pour 100 d'or environ. Ce composé se présente sous la forme d'une poudre très hygroscopique, altérable à l'air et à la lumière. La solution aqueuse est colorée en jaune brun et peut être stérilisée à 100°.

On a obtenu avec le solganal de bons résultats dans le

traitement de la syphilis du lapin, de la fièvre récurrente, de la tuberculose pulmonaire, de la lèpre.

Dans la tuberculose on emploie le solganal aux mêmes doses et de la même façon que le chrysolgan.

Le solganal donnerait de meilleurs résultats que les autres combinaisons auriques dans le traitement de la lèpre.

On injecte 1 cm³ de solution à 1 p. 1000, soit 1 mg., 2 fois par semaine et on accroit très lentement la dose jusqu'à 100 mg. par injection (un centimètre cube de solution à 10 p. 100) ou même davantage.

On a encore proposé le solganal dans les arthrites infectieuses et le rhumatisme articulaire aigu par voie buccale sous forme de dragées.

L'aurothioglucose ou solganal B. contient 50 p. 100 d'or. Ce corps se présente sous la forme d'une poudre jaunâtre, facilement soluble dans l'eau ; c'est un médicament très actif et très peu toxique, qui a été proposé dans le traitement de la tuberculose et des arthrites infectieuses.

On conseille d'injecter, après un traitement iodé préalable, 3 fois par semaine, dans la syphilis ancienne, viscérale et centrale, par voie intramusculaire 200 mg. de solganal B. en suspension huileuse à 20 p. 100, tous les 2 jours pendant 8 à 10 semaines.

Le lopion (sel sodique de l'acide allylthiocarbamidobenzoïque) qui contient 43 p. 100 d'or.

L'aurophos (sel double de sodium et d'or de l'acide aminoarylphosphinique).

On peut réaliser également des suspensions huileuses de sel d'or ; Lebeuf et Mollard emploient le solganal B. en suspension dans l'huile de noyaux à la dose de 1 g. pour 10 cm³. Certains auteurs ont employé également des préparations liposolubles (*lipaurol* ou *dithiocamphocarbonate d'or et de sodium* de Lecoq et Ferrand).

Nombreuses sont les autres préparations : la *néo-sano-*

chrysine, combinaison d'une molécule de thiosulfate d'or et de sodium et de deux molécules de thiosulfate d'or, — *l'auro-lin*, à base de cuivre et d'or, — *le phosphocrysol* qui est une combinaison d'or et de l'acide aminoaci-phosphoreux et de l'acide hypophosphoreux et qui contient 20 p. 100 d'or, — *le myoral*, tout récent, est un sel d'or insoluble en suspension huileuse. Il correspond à la formule de l'aurothioglycolate de calcium, soit 64,16 d'or métal et 6,54 de calcium.

TECHNIQUES ET VOIES D'INTRODUCTION. — Les solutions aqueuses sont isotoniques lorsque la concentration est environ de 5 p. 100 ; en principe il faudra employer 1 cm³ d'eau distillée pour 5 cg. de sel.

Les voies d'injection sont multiples, la voie intraveineuse est la voie de choix pour les thiosulfates. Il vaudra mieux pratiquer l'injection deux heures au moins après les repas. La voie intramusculaire est la voie de choix pour l'allochysine, le solganal B. et les suspensions huileuses. La résorption du produit par cette voie, beaucoup plus lente, permet d'éviter les accidents du choc et d'employer des doses plus fortes dans un délai plus rapide. La voie focale est employée par un certain nombre d'auteurs. Récemment Gougerot et Burnier ont apporté des résultats favorables obtenus par cette méthode. La voie rachidienne a été peu employée jusqu'à ce jour ; elle ne semble pas (Alvarez Sainz de Aja) dangereuse.

Le problème de la posologie [6] est certes l'un des plus essentiels et des plus débattus ; les avis les plus contradictoires s'opposent à son endroit, entre partisans de petites, de moyennes, de hautes doses ; partisans de la recherche de la dose optima particulière à chaque malade, recherchant l'auro-sensibilité et l'auro-tolérance (Dumarest) ; partisans de la non solidarité entre la toxicité et la dose (Ameuille).

Deux faits paraissent cependant certains. Le premier est

qu'il existe d'une manière générale une relation entre la dose et la toxicité ; le second, c'est que ce rapport diffère suivant les sujets, et même chez un sujet donné suivant les moments.

Comme de plus, la toxicité varie suivant la nature du produit, on comprend que la posologie soit extrêmement variable. Notons cependant que la quantité d'or administrée par injection est de 10 à 25 milligrammes, en laissant entre deux injections successives un intervalle de plusieurs jours.

ACCIDENTS THÉRAPEUTIQUES. — Il ne faut jamais oublier que l'or est toxique et que par conséquent, comme tout médicament toxique, il ne faut l'employer qu'à bon escient.

Malheureusement, en effet, le traitement par l'or est souvent interrompu par des accidents qui sont encore très fréquents.

On a cherché les causes de ces accidents auriques. Est-ce question de dose ? Certainement pour les accidents rénaux, etc. ; mais non pour les accidents anaphylactiques, car Gougerot [16], Carteaud et Iglesias ont publié des cas d'érythrodermies provoquées par de faibles doses de 0 g. 25 injectées dans la veine.

Ameuille, dont on sait la grande expérience dans cette nouvelle thérapeutique et qui est partisan des doses fortes, n'interrompt plus la chrysothérapie en cas d'albuminurie (3 cas d'« anurie aurique » qu'il a observés étaient des rétentions momentanées).

Ce sont, on le voit, les mêmes discussions que celles qui eurent lieu avec les arsenobenzènes.

Les accidents peuvent être soit généraux, soit le plus fréquemment localisés à la peau et aux muqueuses, constituant le groupe des aurides.

Les accidents généraux peuvent être immédiats ; ce sont des vertiges, des troubles vaso-moteurs, des vomissements,

des syncopes passagères ; ils se produisent habituellement après les injections intraveineuses et sont d'un pronostic bénin.

Ils peuvent être plus tardifs : ce sont des réactions thermiques de type très variable -- la grippe aurique -- les accidents digestifs : pesanteur, inappétence, vomissements, la diarrhée assez fréquente disparaissant avec l'arrêt, même provisoire, du traitement. Parmi les accidents généraux citons encore : les accidents rénaux ; des accidents nerveux et sensoriels : douleurs lombaires, polynévrites ; tous ces accidents sont en général de pronostic bénin et les accidents mortels sont rares.

Les aurides sont plus fréquentes mais leur nombre a diminué depuis que la méthode est devenue moins brutale.

Les aurides cutanées sont polymorphes.

Plus fréquentes et plus graves sont les érythrodermies. Cet accident survient surtout chez les psoriasiques et vers la fin du traitement lorsque l'organisme a emmagasiné une quantité importante d'or.

Le purpura est également une complication redoutable de la chrysothérapie.

Parmi les aurides cutanées plus rares, il faut citer : le prurit et l'urticaire, les éruptions lichénoïdes, les aurides sphyloïdes.

PIGMENTATION. — Nové-Josserand, Gaté et leurs élèves (Soc. de Derm. et Syphil. de Lyon, nov. 1930) ont présenté trois cas de « chrysocyanose » des régions découvertes de la face et du cou (pigmentation bleue et violacée cyanique, uniforme et symétrique, sans troubles locaux ni généraux).

Les aurides muqueuses se résument presque exclusivement en stomatites.

Louis Leroux et Mme E. Kudelski ont présenté à la Société de Laryngologie des Hôpitaux de Paris, séance du 16 janvier 1933, [32] un tuberculeux pulmonaire et laryngé

qui a eu au cours d'une deuxième série de crysalbine, une dysphagie marquée, avec lésions bucco-pharyngées diffuses, érosives, avec exanthème et collerette blanche. Ces lésions ne doivent pas être confondues avec une laryngite tuberculeuse ; elles guérissent spontanément après arrêt du traitement aurique et ont la valeur d'un signe d'intoxication.

Dufour, Vachon et Brun [9] présentent à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 21 mars 1933, sept observations d'accidents cutanéomuqueux consécutifs à des injections de crysalbine. Ces accidents sont fréquemment rencontrés, et dans les cas présentés ils n'ont pas de caractère particulier. Mais il est intéressant de constater qu'ils sont survenus au cours d'une même période ; ils ont donc pour cause la nature du produit employé, appartenant à la même série de fabrication.

Berthier a rapporté récemment l'observation d'une tuberculeuse atteinte d'une lésion ulcéreuse du sommet gauche chez laquelle un traitement aurique avait effacé la caverne ; aussitôt, survint une méningite qui tua la malade en quelques semaines.

A l'autopsie, on découvrit des granulations sur les méninges et on confirma la cicatrisation de la lésion pulmonaire.

Plusieurs cas de mort (Jausion, Stein, Schamberg, Ameuille, Driver et Weller, Ormsby, etc.) ont été signalés : par érythrodermie, par réactions focales, par intoxication hépatorénale, etc. [16].

Mais la liste des accidents des médicaments aurothérapiques est malheureusement trop longue pour être reproduite en entier.

En résumé l'aurothérapie ou chrysothérapie est une méthode thérapeutique nouvelle que le médecin doit connaître ; malgré l'apparition un peu trop fréquente d'accidents, elle a déjà donné de beaux résultats dans le traitement de la tuberculose et dans la pratique médicale der-

mato-syphilitique et elle doit prendre place à côté des autres médications générales.

* * *

Par les accidents observés, la chrysothérapie mérite de retenir l'attention des toxicologues, et c'est la raison pour laquelle nous avons étudié, à l'instigation de M. le Professeur R. Fabre, quelques-uns des problèmes de la toxicologie de l'or.

La question a déjà retenu l'attention des cliniciens et de certains toxicologues et d'importants résultats ont été obtenus par les auteurs danois parmi lesquels on peut citer : Hölger Möllgard, Kund Faber, Bogason, Sv. Lomholdt, Cluskey, Harold Hansborg, Frandsen, Eichelberger, etc.

Parmi les auteurs français, citons M. Coquoin [8] et les thèses de Mlle Juillard sur l'allochrysine [20] et de Demonfaucon sur la crysalbine [11].

Dans les chapitres qui vont suivre nous étudions d'abord les techniques de recherche et de dosage applicables en toxicologie, puis nous relatons les résultats que nous avons obtenus en étudiant la répartition de l'or dans l'organisme d'animaux et d'hommes ayant reçu des injections de différents produits auriques.

CHAPITRE DEUXIÈME

DESTRUCTION DES MATIÈRES ORGANIQUES

Pour pouvoir étudier la caractérisation et la localisation de l'or dans l'organisme, il faut d'abord détruire les matières organiques, afin d'effectuer la recherche et le dosage dans le milieu simplifié ainsi obtenu.

Cette destruction de la matière organique est une opération assez délicate, en raison de la résistance à l'oxydation de certains constituants des tissus et de l'entraînement possible des traces recherchées par les produits volatils ou de leur fixation par le résidu solide de l'attaque.

Il est indispensable en toxicologie non seulement d'éviter avec soin tous les risques de perte des éléments recherchés, mais encore d'utiliser une méthode de destruction aussi commode, complète et rapide que possible.

L'incinération paraît la méthode la plus simple qui permette de se débarrasser des matières organiques. En réalité cette opération présente une foule d'inconvénients résultant :

- 1° de la température élevée à laquelle elle se produit et où les dérivés de certains éléments se volatilisent d'une façon appréciable et parfois complète (As, Hg, etc..) ;
- 2° de la réduction possible de certains sels fixes avec formation de métaux volatils (Zn, Cu, etc...) ;
- 3° de difficultés techniques comme le risque de perte par projection au cours de la dessiccation et de la combustion de nombreuses substances ;

4^o enfin, dans le cas des tissus animaux et végétaux, de la quasi-impossibilité de réaliser une incinération intégrale.

Cette dernière difficulté mérite d'autant plus d'être prise en considération qu'il est fréquemment nécessaire d'opérer sur une quantité importante de matière.

La plupart des destructions par voie humide peuvent entrer dans les deux groupes suivants [14] :

1^o destruction par les acides nitrique et sulfurique ;

2^o destruction par le chlore naissant.

Dans le premier groupe de procédés de destruction de la matière organique, l'acide azotique, seul ou en présence d'un catalyseur, joue son rôle d'oxydant énergétique.

Il brûle partiellement la matière organique, à une température peu élevée ; cette combustion est complétée par l'addition d'acide sulfurique qui, à une température plus élevée, est également un oxydant efficace.

La destruction ainsi obtenue peut être à peu près complète, mais elle est longue et difficile à appliquer à de très grandes quantités de matière organique.

Le second groupe de procédés de destruction de la matière organique repose sur l'attaque de celle-ci par le chlore naissant.

Mais alors la destruction de la matière organique n'est pas complète et elle est d'autant plus difficile que la substance est plus riche en matières grasses.

* * *

De nombreuses méthodes ont été proposées afin de suppléer aux défauts des méthodes classiques, l'idéal étant de réaliser une destruction complète, rapide et dépourvue de danger. Il est important également de n'utiliser que des réactifs volatils et par suite aisément purifiables, de les uti-

liser en quantité relativement modérée afin de restreindre l'importance des inévitables impuretés, et enfin d'éviter autant que possible l'emploi des catalyseurs minéraux qui peuvent troubler les recherches analytiques ultérieures.

Nous ne décrivons pas toutes les méthodes qui ont été préconisées et nous nous bornerons à étudier une méthode [21] qui permette la destruction intégrale des matières organiques dans un temps beaucoup plus court et d'une façon plus commode que par les techniques classiques ; c'est la méthode perchlorique de Kahane.

Cette méthode a été déjà appliquée à la solution de nombreux problèmes analytiques et elle peut être utilisée avec avantage pour « la minéralisation » de quantités importantes de substances biologiques.

Par l'emploi de l'acide perchlorique, on aboutit à la destruction intégrale de la matière organique, et on évite, par conséquent, les opérations de séparation, de filtration ou de lavage comme celles qu'exigent la plupart des méthodes qui aboutissent seulement à une destruction partielle.

A la fin de l'opération, il reste une liqueur parfaitement incolore dans laquelle les éléments fixes, étudiés à l'échelle analytique, se retrouvent quantitativement : ainsi le soufre sous forme d'acide sulfurique [22], le phosphore sous forme d'acide phosphorique, l'arsenic sous forme d'acide arsénique [23], le sodium [25], le chrome et le manganèse [27], peuvent être directement dosés dans le résidu de la destruction perchlorique.

Un autre avantage de la méthode perchlorique est qu'elle ne fait appel à aucun des catalyseurs minéraux : permanganate de potassium, sulfate de cuivre, de potassium, de mercure, etc... qui sont quelquefois recommandés et dont la présence est souvent gênante au cours des recherches ultérieures.

L'acide perchlorique est habituellement considéré comme un produit dangereux. En réalité, c'est seulement sous la

forme anhydre qu'il est spontanément explosif et que ses propriétés déshydratantes et oxydantes peuvent se manifester d'une façon violente. Ce n'est pas sous cette forme que son emploi peut être envisagé, car l'acide perchlorique anhydre est une curiosité de laboratoire.

L'acide hydraté (celui du commerce, densité 1,61, titre 60 p. 100 ClO_4H), qui est de formation exothermique, est parfaitement stable. Mélangé à l'eau, il donne encore lieu à un dégagement sensible de chaleur, mais l'échauffement n'est jamais assez important pour imposer dans la manipulation des précautions spéciales. Loin d'agir à froid en oxydant dangereux, il est remarquablement difficile à réduire : par réaction sur le zinc, il ne donne aucune trace de chlore libre ou d'ion Cl .

Par contre, au voisinage de son point d'ébullition (203°), l'acide perchlorique hydraté est un agent oxydant d'une énergie extrême, dont l'activité se manifeste vis-à-vis des substances organiques les plus diverses et même vis-à-vis du carbone amorphe (noir de gaz ou de fumée).

La première utilisation qui ait été faite de cette propriété avait pour but d'accélérer la destruction des matières organiques dans le dosage de l'azote par la méthode de Kjeldahl. C'est Mears et Hussey [33] qui, en 1921, proposèrent d'adjoindre à cet effet 2 cm^3 d'acide perchlorique aux 25 cm^3 d'acide sulfurique utilisés dans une opération.

A la suite de Mears et Hussey, divers auteurs utilisent l'acide perchlorique pour le dosage de l'azote : Yoe [47], Rose [39], Lematte, Boinot et Kahane [28].

Dans le dosage de l'azote, l'acide perchlorique joue le rôle d'un oxydant accessoire destiné à accélérer l'opération. Kahane a montré que ce produit peut être utilisé d'une façon plus large, et il l'a utilisé associé à l'acide nitrique pour obtenir une oxydation quantitative en vue du dosage du soufre dans le caoutchouc [22] puis du soufre dans les substances biologiques [29].

Lematte, Boinot, Kahane et Mme M. Kahane ont utilisé la même méthode en vue du dosage de la silice dans les substances végétales [30].

Dans la destruction nitro-perchlorique des substances organiques, l'addition simultanée ou successive des deux acides semble avoir, en général, assez peu d'importance. Même mélangés, l'action de chacun d'eux paraît être nettement distincte, et il faut voir dans cette opération plutôt une oxydation perchlorique succédant à une attaque nitrique, qu'une véritable oxydation nitro-perchlorique.

Quoi qu'il en soit, il est d'observation constante qu'un excès de l'un et de l'autre réactifs ne présente aucun inconvénient et qu'il est par conséquent possible de décrire une technique applicable à n'importe quelle substance.

Bien au contraire, l'emploi d'une quantité trop faible d'acide perchlorique peut être la cause d'incidents : projections et même explosions.

Cette observation paradoxale peut être interprétée de la façon suivante : l'acide perchlorique dihydraté ($d = 1,61$) est une substance dont la manipulation, même à la température de son ébullition (203°), est dépourvue de tout danger d'explosion. C'est seulement en présence de substances oxydables qu'il entre en réaction et quelquefois avec vivacité (1).

Mais il semble bien que la réaction soit d'autant moins vive que le système directement intéressé par cette réaction — acide perchlorique en décomposition + matière organique en combustion —, est dilué dans un plus grand excès d'acide perchlorique inerte et stable. Donc, il faut se trouver continuellement en présence d'un excès d'acide perchlorique, de façon à diluer, en quelque sorte, les produits en

1. Il est bon de signaler que l'attaque perchlorique la plus vive se calme instantanément si on refroidit par un jet de pisseite le ballon où elle s'effectue.

réaction dans l'excès d'acide perchlorique jouant le rôle de véhicule inactif.

En raison de la vivacité avec laquelle se produit quelquefois l'oxydation nitro-perchlorique, ou plutôt la phase perchlorique de cette oxydation, nous n'avons employé cette méthode, dans l'étude que nous avons faite de la toxicologie de l'or, que sur des quantités de substance organique qui ne dépassent pas quelques grammes.

Voici le compte-rendu d'une opération nitro-perchlorique utilisant un mode opératoire que l'on pourra toujours suivre sans avoir à redouter d'incidents.

Introduire 4 g. de substance dans une fiole conique en pyrex contenant 10 cm³ d'acide nitrique ($d = 1,39$).

L'attaque s'amorce généralement à froid, mais on peut chauffer sans crainte, en veillant à ce que la mousse qui se forme avec certaines substances ne soit pas trop abondante. Une fois la mousse tombée, le chauffage peut être accéléré sans inconvénient. Dans cette première phase de l'oxydation, il s'échappe d'abondantes vapeurs nitreuses. L'eau de constitution de l'organe et une partie de l'excès d'acide nitrique distillent, cependant que la solubilisation de la matière organique s'effectue.

On poursuit l'ébullition de façon à compléter l'attaque nitrique et à concentrer le milieu. Lorsque le volume est d'environ 3 ou 4 cm³, le chauffage est interrompu et on introduit 15 cm³ d'un mélange nitroperchlorique constitué par 2 volumes ClO₄H, $d. 1,61$, pour 1 volume NO₃H, $d. 1,39$. Cette addition provoque une véritable effervescence avec intense élimination de vapeurs nitreuses. Le chauffage est alors repris, et la liqueur se concentre : de jaune-orangé qu'elle était, elle devient progressivement brune, puis noire. La température s'élève progressivement aussi et, lorsqu'elle atteint 170 ou 180°, l'attaque perchlorique se déclanche.

Le début de cette attaque se manifeste par une efferves-

cence localisée à la surface de séparation de la liqueur perchlorique et de la couche de matières grasses.

L'attaque est en général vive et très rapide. La réaction se poursuit spontanément en s'accéléralant et en devenant très vive, si bien qu'il est préférable de cesser le chauffage dès le début de cette deuxième phase de l'opération, quand la formation des bulles devient plus active.

Lorsque l'attaque spontanée est calmée, c'est-à-dire au bout d'une minute ou deux, le chauffage est repris et peut être poursuivi jusqu'à la fin de l'opération sans inconvénients et sans qu'il soit besoin de précautions spéciales.

La liqueur se décolore progressivement jusqu'à atteindre une teinte jaune-citron, qui resterait stationnaire ; en ajoutant quelques gouttes d'acide nitrique après refroidissement partiel, on obtient une décoloration totale, qui marque le terme de l'opération.

La relative volatilité de l'acide perchlorique ($E = 203^\circ$) permet de concentrer aisément le liquide avant d'effectuer certains dosages où un gros excès d'acide serait gênant. Cette circonstance est assez précieuse pour qu'on préfère le plus souvent la méthode nitro-perchlorique à la méthode nitro-sulfo-perchlorique que nous allons décrire maintenant.

DESTRUCTION NITRO-SULFO-PERCHLORIQUE. — L'emploi d'une dose massive d'acide perchlorique peut présenter dans certaines circonstances un réel danger.

Dans la deuxième phase de la destruction nitro-perchlorique, la matière organique partiellement détruite se trouve en présence d'acide perchlorique concentré, et la réaction doit être étroitement surveillée pour éviter les accidents. Une telle opération ne doit pas être effectuée sur des quantités importantes de substance, et même pour les quantités moyennes (au-dessus de quelques grammes), elle

ne peut être confiée qu'à un chimiste expérimenté et prudent.

Il est évident que si l'acide perchlorique était amené goutte à goutte, et dans des conditions telles qu'il réagisse au fur et à mesure de son introduction auprès de la matière organique, tout danger d'accumulation, et, par suite, tout risque de déflagration se trouverait écarté.

Comme l'acide perchlorique ne réagit qu'à température élevée et en milieu peu hydraté, il faut pour cela que la matière soit débarrassée de son eau et convenablement chauffée ; par ailleurs, il faut qu'elle se présente dans un état de division aussi parfaite que possible, et, de plus, pour que le procédé soit utilisable en toxicologie, il faut que le milieu ne devienne réducteur à aucun moment.

Toutes ces conditions paraissent être satisfaites si la substance est soumise à une attaque sulfurique préalable.

L'attaque sulfurique d'un organe desséché ne présente aucune difficulté, mais il n'en est pas de même de l'attaque d'un organe frais. Même lorsqu'il est broyé, celui-ci subit une espèce de sclérification superficielle qui s'oppose à la désintégration rapide du tissu par l'acide sulfurique dilué qui s'est aussitôt formé. Aussi y a-t-il un grand avantage à faire précéder l'introduction de l'acide sulfurique d'une attaque nitrique, grâce à laquelle la substance se trouve rapidement et aisément désagrégée.

Le récipient qui convient le mieux pour effectuer la destruction nitro-sulfo-perchlorique est le ballon à fond rond. En effet, la liqueur va en diminuant de volume, et il peut arriver quelquefois, vers la fin de la destruction, que celui-ci ne dépasse pas une douzaine de cm^3 . Si le liquide était alors réparti sur l'étendue d'un fond plat, de regrettables surchauffes seraient difficilement évitées. La capacité du ballon peut ne pas dépasser 1500 cm^3 , bien que la mousse qui se produit avec certains organes comme le poumon ou

le foie puisse être beaucoup plus volumineuse et déborder au début d'une attaque menée sans prudence.

L'organe à détruire est habituellement broyé. Cette pratique favorise quelquefois le prélèvement d'un échantillon moyen, elle n'est pas toujours un avantage du point de vue de la conduite de l'attaque nitrique. La formation de mousse, qui est assez brusque et a lieu dès le début du chauffage avec un organe broyé, est beaucoup plus progressive avec un organe divisé en fragments de quelques grammes. L'opération plus facile à mener, ne dure pas plus longtemps puisque le chauffage n'a pas besoin d'être interrompu pour laisser tomber la mousse.

MODE OPÉRATOIRE : 200 grammes du tissu convenablement divisé sont introduits dans un ballon en Pyrex de 1500 cm³ et additionnés de 80 cm³ NO³H (densité = 1,39), plus 20 cm³ SO⁴H² (densité = 1,81). Il se forme, dès le début du chauffage, une mousse plus ou moins importante. Le chauffage, effectué à travers une toile métallique, est mené d'une façon aussi énergique que l'encombrement de cette mousse le permet.

Il se produit d'abord une attaque nitrique avec dégagement d'abondantes vapeurs nitreuses. Lorsque la mousse est tombée, l'ébullition devient régulière. Les vapeurs émises se décolorent progressivement. A ce moment la substance traitée se trouve désagrégée, à l'exception d'une couche surnageante de matières grasses.

Il est bon d'éviter que le milieu ne devienne réducteur ; aussi ajoute-t-on continuellement de l'acide nitrique goutte à goutte, durant la phase de concentration de la liqueur sulfurique. Cet acide nitrique oxyde efficacement une partie de la substance à détruire passée en solution, et l'oxydation perchlorique ultérieure s'en trouve grandement facilitée.

La température d'ébullition s'élève au fur et à mesure de la concentration, et, lorsqu'elle atteint 160° environ, l'addi-

tion d'acide nitrique pur est remplacée par celle d'un mélange de 1/3 acide nitrique ($d = 1,39$), et 2/3 acide perchlorique ($d = 1,61$).

Ce mélange, introduit goutte à goutte, à une cadence assez précipitée, correspondant à une vitesse d'écoulement de 3 cm³ environ par minute, réagit au fur et à mesure de son introduction. On constate une élimination plus intense de vapeurs qui témoigne de l'entrée de l'acide perchlorique en réaction.

Ce mélange a, vis-à-vis de l'acide perchlorique pur, l'avantage de maintenir grâce aux vapeurs nitreuses l'atmosphère oxydante et d'assurer une plus grande régularité de la destruction.

En raison de la chaleur dégagée par la réaction, il suffit d'un chauffage très modéré pour entretenir la phase perchlorique de la destruction (à un chauffage trop vif correspondrait la réduction de l'acide sulfurique par les matières organiques).

L'approche de la fin de l'opération est marquée par la décoloration progressive de la liqueur. Il est avantageux de pousser à ce moment assez vivement le chauffage, de façon à réaliser la décoloration aussi rapidement et aussi économiquement que possible.

A la fin de cette opération, il reste 16 à 17 cm³ d'une liqueur sulfurique parfaitement incolore (1). Le volume total d'acide nitrique utilisé est d'environ 150 cm³. Le volume d'acide perchlorique utilisé, variable suivant la nature des organes traités, est de 30 cm³. La durée de l'opération est d'une heure, temps sur lequel il faut compter

1. L'acide sulfurique n'est pas un simple véhicule et la perte de volume qu'il subit témoigne bien de sa participation à la réaction d'oxydation. Cette participation peut être quelquefois assez importante pour que l'on constate vers la fin de l'opération un nouvel épaissement de la masse. En ce cas, et pour ne pas aller jusqu'à une véritable solidification qui rendrait difficile la conduite de l'opération, il convient d'ajouter un peu d'acide sulfurique.

près de 20 minutes pour l'élimination de l'eau des organes.

La destruction de la matière organique semble être totale, car si l'on pratique l'évaporation de l'acide sulfurique, il ne subsiste qu'un résidu purement minéral, ne charbonnant pas par calcination.

La destruction nitro-sulfo-perchlorique peut se faire dans un récipient quelconque, tel qu'un simple ballon, mais Kahane a trouvé avantage à faire construire l'appareil suivant (fig. 1), (1) grâce auquel la destruction peut être conduite plus aisément, et qui permet surtout de condenser les vapeurs et d'effectuer l'étude des produits volatils de l'attaque [24].

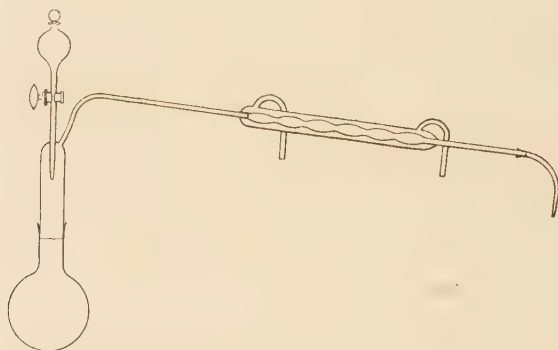


FIG. 1. — Le premier appareil de E. Kahane.

Cet appareil, en Pyrex, et entièrement assemblé par rodages, se compose d'un ballon de 1500 cm³, à col large et court sur lequel vient s'ajuster un col mobile fermé à sa partie supérieure. Cette pièce est surmontée d'une ampoule à robinet, à tige effilée, et elle porte une tubulure latérale coudée.

L'extrémité de cette tubulure est rodée sur un réfrigérant de Barbot à boules, dont le tube intérieur est prolongé par une allonge coudée. Un thermomètre à chemise peut

1. Cornette, constructeurs, 12, rue de Lanneau à Paris.

être introduit dans le ballon et permet de suivre la marche de l'opération (1).

Les appareils les plus récents qui ont été utilisés au laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie de Paris, ont été modifiés d'une façon heureuse en vue de diminuer l'encombrement. Cette modification consiste simplement à disposer verticalement le réfrigérant (fig. 2).

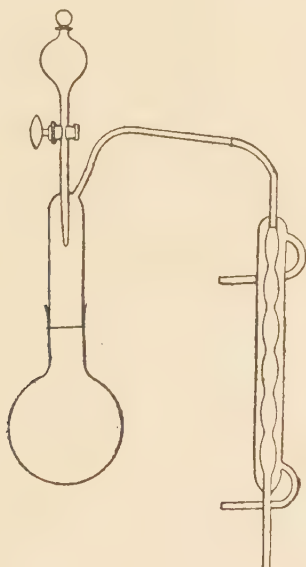


FIG. 2. — Le dernier appareil de F. Kahane

L'emploi de cet appareil nous a rendu des services particuliers dans l'étude qualitative de l'or, en permettant de suivre l'entraînement de cet élément et d'étudier la façon dont il fallait modifier l'opération pour porter remède à cet entraînement.

1. Cet appareil peut rendre service dans l'emploi d'autres méthodes de destruction de la matière organique que la méthode nitro-sulfo-perchlorique, et en particulier dans l'application des méthodes sulfonitriques d'Armand Gautier, de Meillère ou de Denigès.

*
* *

En résumé, la méthode perchlorique de Kahane aboutit à la destruction intégrale de la matière organique, en la transformant en une liqueur parfaitement incolore. On évite ainsi les opérations préliminaires au dosage : séparation, filtration ou lavage, et on peut y doser directement l'élément intéressant.

Elle est rapide, et, appliquée avec soin et prudence, elle est dépourvue de danger.

Elle n'emploie que des réactifs volatils et par suite aisément purifiables, et elle les utilise en quantité relativement modérée, en réduisant ainsi l'influence des inévitables traces d'impuretés apportées par eux.

Enfin, elle ne fait appel à aucun des catalyseurs minéraux qui peuvent troubler les recherches analytiques ultérieures.

Pour ces motifs, nous avons adopté la méthode perchlorique de Kahane dans l'étude que nous avons faite de la toxicologie de l'or.

CHAPITRE TROISIÈME

RECHERCHE QUALITATIVE DE L'OR PAR VOIE CHIMIQUE

L'or n'est pas attaqué par les acides minéraux. Son dissolvant est l'eau régale ; l'or se dissout aussi dans l'eau de chlore ou l'eau de brome.

L'or est très facilement attaqué par un mélange de cyanure de potassium et d'eau oxygénée [41] :



Cette réaction permet de dissoudre quantitativement un dépôt d'or sur une électrode de platine.

L'or intervient comme monovalent dans les composés aureux et trivalent dans les composés auriques.

Les deux oxydes : l'oxyde aureux Au_2O et l'oxyde aurique sont extrêmement instables et, par une légère calcination, passent, avec dégagement d'oxygène, à l'état métallique (caractère général des oxydes des métaux précieux).

Tous les sels d'or sont instables ; ainsi le plus stable, le trichlorure Cl_3Au passe déjà par un léger chauffage (185°C.) à l'état de protochlorure ClAu jaune pâle ; à une température un peu plus élevée, le dernier atome de chlore se sépare, et il reste le métal jaune.

Le protochlorure est insoluble dans l'eau, mais chauffé longtemps à l'ébullition, il passe à l'état de chlorure aurique avec précipitation du métal. La même réaction a lieu à froid, mais beaucoup plus lentement.

Le trichlorure d'or est soluble dans l'éther et peut être extrait de la solution aqueuse par agitation avec ce solvant.

Les sels auriques sont le plus souvent jaunes et facilement solubles dans l'eau. Le sulfure est d'une couleur noire et se dissout seulement dans l'eau régale et dans le sulfure d'ammonium.

L'or ne semble pas exister en quantités notables à l'état de cations Au^{+++} , car le chlorure d'or, en présence d'eau, ne tarde pas à donner des anions trichlorhydroxyauriques.



tandis qu'en présence d'acide chlorhydrique, il forme des anions tétrachlorauriques :



auxquels correspond l'acide chloraurique $\text{Au Cl}^4\text{H}$, qui donne des sels bien cristallisés.

En analyse, ont seules de l'importance les réactions des composés auriques. C'est sous cette forme qu'on retrouve Au après destruction perchlorique : la solution obtenue présente les caractères des sels auriques.

Ces caractères sont les suivants (on emploie une solution d'acide chloraurique $\text{Au Cl}^4\text{H}$) :

1^o ANION OXHYDRILE. — *a*) Potasse (ou soude) : si à une solution concentrée d'acide chloraurique, on ajoute avec précaution de la potasse, on obtient un précipité rouge brunâtre, volumineux, d'hydroxyde d'or $(\text{OH})^3 \text{Au}$, qui a tout à fait l'aspect de l'hydroxyde ferrique :



Quand on ajoute davantage de potasse, l'hydroxyde aurique se dissout avec formation d'anion aurique :



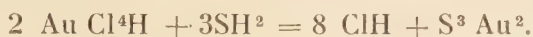
Si on acidifie avec précaution la solution jaune pâle d'aurate de potassium avec de l'acide nitrique, il précipite de

l'hydroxyde d'or-III rouge-brun, qui est soluble dans un excès d'acide nitrique ; mais, par dilution avec de l'eau, il reprécipite en majeure partie à l'ébullition.

En pratique, la potasse ne donne aucun précipité, parce que la solution d'or employée est souvent tellement diluée que la potasse ajoutée suffit déjà pour former l'aurate.

b) L'ammoniaque précipite de l'or fulminant jaune sale, ce sont, des composés divers (Weitz, 1915), dont certains détonnent par le choc ou le chauffage.

2° L'HYDROGÈNE SULFURÉ précipite à froid du trisulfure d'or $S^3 Au^2$ noir :



Peu à peu, le sulfure se transforme en or métallique, tandis que, corrélativement, des anions S^{--} sont oxydés en S^{4--} . Un excès d'or en solution favorise cette décomposition ; l'addition d'acide chlorhydrique au contraire, la retarde.

Les sulfures alcalins étendus dissolvent le sulfure d'or-III, tant que le pH. reste supérieur à 11 :



la solution est brune (incolore en faible concentration).

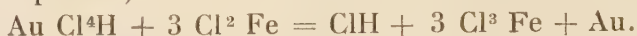
D'après Fresenius [13], si l'on fait passer l'acide sulfhydrique dans une dissolution chaude de chlorure d'or, il se dépose du monosulfure d'or ou sulfure aureux (Au^2S), en même temps qu'il se forme de l'acide sulfurique et de l'acide chlorhydrique.

3° L'IODURE DE POTASSIUM donne un précipité gris-vert, soluble dans un excès de réactif.

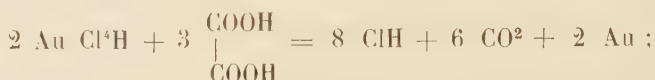
4° LE CYANURE DE POTASSIUM forme l'anion complexe incolore $[Au (CN)^4]^{-1}$.

5° LE CATION FERREUX, agissant comme réducteur, préci-

pite à la température ordinaire, dans les solutions neutres ou acides, tout l'or à l'état d'une poudre brune (différence avec le platine) :



6° L'ACIDE OXALIQUE précipite tout l'or à froid, plus rapidement à chaud, à l'état d'une poudre brune (différence avec le platine) :



la présence d'une grande quantité d'acide chlorhydrique libre empêche la réaction.

7° L'ANION SULFUREUX (acide sulfureux) réduit les solutions acides d'or.

Les solutions neutres donnent des complexes, où l'or est monovalent et d'où une addition d'acide précipite le métal.

8° LE CHLORURE DE TITANE-III, en solution acide, précipite l'or à l'ébullition.

9° LA FORMALDÉHYDE réduit les sels d'or, mais le métal reste en solution colloïdale, de teinte variable. Wo. Ostwald a établi comme règle générale que la lumière est déplacée vers les courtes longueurs d'onde au fur et à mesure que les dimensions des micelles sont plus considérables.

Parmi les réactions qualitatives d'or-III, quelques-unes sont présentées comme très sensibles.

10° CATION STANNEUX. — Si l'on traite une solution aurique par du chlorure stanneux, la réaction suivante se produit :



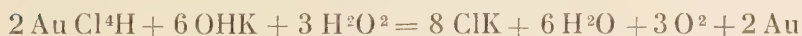
Le précipité formé a un aspect variable suivant les conditions de l'essai. Si la réaction se passe dans une solution

concentrée, fortement chlorhydrique, le précipité formé est composé d'or pur qui possède la couleur caractéristique brune ou brun noirâtre de l'or très divisé. Si, au contraire, la réaction a lieu en solution très étendue, faiblement acide, on obtient des précipités rose ou pourpre (pourpre de Cassius), qui sont des mélanges d'or colloïdal et d'hydroxyde stannique $(\text{OH})^4\text{Sn}$, lequel provient de l'hydrolyse du chlorure d'étain-IV.

Le pourpre de Cassius est soluble dans l'ammoniaque et dans la potasse étendue, en donnant une coloration rouge. A froid, ces solutions peuvent rester claires pendant longtemps et peuvent être aussi chauffées à l'ébullition sans décomposition : à une concentration plus forte, une partie du pourpre précipite à l'état floconneux, mais se redissout dans l'ammoniaque.

Cette réaction est présentée comme très sensible : si 3 mg. d'or se trouvent dissous dans 100 cm^3 de liquide, la coloration brune est nette ; s'il y a moins d'or, il y a seulement une coloration jaune.

11° L'EAU OXYGÉNÉE, en solution alcaline, précipite l'or instantanément à l'état de métal très divisé :



Le métal précipité est coloré en brun en lumière réfléchie, mais il paraît bleu verdâtre en lumière transmise.

Cette réaction aussi est présentée comme très sensible : 0,03 mg. d'or dans 10 cm^3 de liquide donnent encore les colorations rougeâtres et bleuâtres.

Dans toutes ces réductions, l'or passe directement à l'état de métal, sans formation des sels aureux.

Saul [40] a constaté que des solutions diluées de certains composés réducteurs aromatiques, ajoutées à des solutions de sels d'or donnent des solutions colorées d'or colloïdal.

L'hydroquinone, le pyrogallol, l'acide gallo-tannique, les

monométhylpara-amidophénols meta et para (métol) et la paraphénylène-diamine, peuvent être mentionnés parmi beaucoup d'autres comme donnant cette réaction.

Si un volume de solution à 0,1 p. 100 de l'un ou de l'autre des composés précédents est ajouté à 10 volumes d'une solution contenant 0,002 p. 100 d'acide chloraurique, il se produit au bout de quelques minutes, une solution colloïdale d'or.

La coloration varie suivant le réactif employé et suivant la concentration des solutions.

En étudiant ces réactions, l'auteur a observé que la paraphénylène-diamine agit différemment et que la réaction qui en résulte est très sensible. La coloration qui se produit est jaune verdâtre, et elle serait encore nette avec des solutions ne contenant que 0,0005 p. 100 de chlorure d'or.

Pollard [38] emploie l'orthotoluidine comme réactif colorimétrique pour l'or. Le réactif se prépare en dissolvant 1 g. d'orthotoluidine dans un litre d'eau contenant 10 p. 100 de ClH. Une solution contenant 1 partie d'or dans un million de parties d'eau donnerait une coloration jaune foncé par l'addition de 1 cm³ de réactif.

Cole [7], à la suite des travaux de Vivario et Wagenaar, puis de Dénigès, montre que l'hexaméthylène-tétramine peut servir comme réactif microchimique de l'or, avec ou sans IK. Les solutions de sels d'Au donnent des précipités cristallins caractéristiques en solution acidulée par ClH. L'auteur donne des reproductions photographiques des cristaux caractéristiques.

Coquoin [8], a décrit une méthode par voie sèche de recherche de l'or dans les milieux organiques.

La substance est minéralisée par une poudre nitratée, composée d'une partie de NO³Na et de trois parties de CO³Na². On chauffe énergiquement jusqu'à fusion complète et destruction de la matière organique. On laisse refroidir, puis on reprend par l'acide chlorhydrique concentré et à

chaud. On évapore l'acide chlorhydrique et on calcine 5 à 6 minutes en brassant la masse qui, refroidie, donne en présence d'or une coloration violette très nette, visible pour 1 γ (1) de métal.

* * *

Nous avons recherché quelles sont parmi ces réactions, celles qui conviennent au milieu spécial que nous avons à étudier. Nous devons rechercher Au, soit dans le distillat, soit dans le résidu de la destruction perchlorique.

Le distillat, c'est-à-dire le liquide résultant de la condensation des vapeurs émises durant la réaction, est fortement acide, coloré en jaune, et contient de l'eau, des produits nitrés et chlorés et des matières organiques liquides et solides volatiles.

Le résidu de l'attaque est une liqueur parfaitement incolore, très acide. Quand il s'agit d'une destruction nitro-perchlorique, le résidu est formé surtout d'acide perchlorique ; dans une destruction nitro-sulfo-perchlorique, il est formé uniquement d'acide sulfurique renfermant les éléments fixes.

Les réactions proposées par J. E. Saul et par W. B. Pollard ne conviennent pas parce que les solutions de paraphénylènediamine et d'orthotoluidine noircissent au contact de l'air au bout de quelques minutes.

Nous avons expérimenté la réaction du chlorure stanneux (pourpre de Cassius) et la réaction de l'eau oxygénée en solution alcaline et nous avons recherché leur sensibilité.

La réaction du chlorure stanneux nous a permis de déceler l'or dans une solution en contenant 1 pour 300.000, et la réaction de l'eau oxygénée décèle l'or dans une solution en contenant 1 pour 150.000.

Une réaction toute récente, décrite par H. Holzer et

1. 1 γ représente 1 millième de milligramme.

W. Reif [18] et dont la publication a été postérieure au début de nos recherches, est basée sur le principe suivant : l' α -naphtylamine en solution alcoolique ou son chlorhydrate en solution aqueuse, donne un précipité avec un certain nombre de sels oxydants ; dans le cas de l'or, il se produit un complexe organo-métallique.

La recherche de l'or se fait de la façon suivante : 5 à 10 cm³ de la solution neutre ou faiblement chlorhydrique sont additionnés de 5 cm³ d'une solution à 1 pour 1.000 de chlorhydrate d' α -naphtylamine et de 2 à 3 cm³ d'éther acétique, puis le mélange est fortement agité. Au bout de peu de temps, la couche surnageante, suivant la quantité d'or, se colore en violet-rouge ou en rose. La réaction est encore positive avec une concentration de 1 p. 1.000.000.

Pour les très petites quantités, il est recommandé de faire en même temps un essai à blanc avec la même quantité de réactif et d'éther acétique.

Une forte acidité de la liqueur diminue la sensibilité de la réaction, de même que la présence de fer.

* * *

Nous avons spécialement étudié la réaction à la benzidine proposée par N. A. Tannaief et K. A. Dulgov [42].

Ces auteurs ont recherché parmi les différentes méthodes micro-analytiques de recherche de l'or, celle qui paraît être la plus sensible. Les réactions colorimétriques ont été effectuées à la touche sur du papier-filtre.

Ils ont utilisé une solution acétique de benzidine.

La benzidine donne avec des sels d'or une coloration bleue intense, allant jusqu'au noir pour de fortes concentrations. Bien que la benzidine réagisse avec de nombreux corps, tels que les permanganates et de nombreux oxydants, nous avons étudié cette réaction, nous réservant de définir son domaine d'application si nous jugions possible

de l'appliquer couramment aux substances biologiques.

Nous avons employé, dans nos recherches, une solution de chlorhydrate de benzidine à 1 pour 100 et les essais n'ont pas été effectués sur du papier-filtre, mais dans des tubes à essai.

Comme sel d'or, nous avons employé une solution du chlorure d'or du commerce, lequel est indiqué comme « contenant 50 p. 100 de métal jaune », et dont nous avons vérifié le titre.

Nous avons utilisé des dilutions variées en partant d'une solution-mère à 1 p. 100 d'or.

Nous avons toujours travaillé avec des solutions fraîchement préparées, étant donné que pendant la durée des recherches nous avons observé que si nous employons une solution de chlorure d'or préparée la veille, la benzidine ne donne plus une réaction aussi intense, ce qui montre que l'or précipite progressivement de ses solutions très étendues. Cette précipitation peut être due à une hydrolyse ou aux traces de substances organiques et de poussières réductrices. Au bout d'un certain temps, on aperçoit une trace circulaire noire sur le récipient, marquant le niveau du liquide, et témoignant de la précipitation de l'or.

La coloration donnée par le chlorhydrate de benzidine (1) avec les sels d'or, en milieu neutre, est bleue, et son intensité dépend de la concentration de la solution d'or. Au bout de quelques minutes cette coloration devient rose.

Si, après avoir obtenu la coloration bleue, le liquide est chauffé, la couleur vire immédiatement au rose. Si la réaction avec la benzidine s'effectue dès le début à chaud, on obtient directement la coloration rose, sans passer au préalable par la couleur bleue.

1. Le chlorhydrate de benzidine, en milieu alcalin, donne un précipité de benzidine sous forme de flocons blancs. En milieu fortement acide, il se forme un précipité blanc, bien cristallisé.

Si, après la formation de la couleur bleue le milieu est acidifié, cette couleur se transforme en jaune assez prononcé.

La coloration qui se produit est encore perceptible, en milieu neutre, avec une solution de chlorure d'or à 1 p. 1.000.000, donc la limite de la sensibilité est voisine de 1 partie d'or pour 2.000.000.

Nous ne pouvions donc songer à rechercher l'or au moyen de cette réaction dans le distillat résultant de la destruction sulfo-nitro-perchlorique, en raison de son extrême acidité et de l'abondance des produits oxydants.

Il importait également, pour augmenter la sensibilité de la réaction, de concentrer l'or sous le plus faible volume possible.

A cet effet, nous avons employé deux moyens :

- a) L'évaporation de la liqueur ;
- b) La précipitation de l'or sous forme de sulfure, qui est entraîné à l'aide du sulfure de plomb.

a) Le premier moyen consiste à évaporer la solution à étudier : on prend par exemple 150 cm³ du distillat filtré, on le concentre au bain-marie jusqu'à 3 à 4 cm³, après lui avoir ajouté 25 p. 100 de son volume d'acide azotique. Comme le liquide reste coloré en jaune, on lui ajoute 1,5 cm³ d'acide perchlorique et on chauffe plus fortement, afin de provoquer l'attaque et de le décolorer. On l'évapore ensuite de nouveau jusqu'à la siccité presque complète, pour chasser autant que possible l'acide, on ajoute de l'eau et on porte à l'ébullition dans le but de chasser tout le chlore et les produits chlorés libres et on évapore encore à plusieurs reprises.

Le liquide résultant est faiblement alcalinisé, en présence de phénolphthaléine et on lui ajoute deux gouttes de chlorhydrate de benzidine qui précipite en flocons.

Le milieu étant alcalin, on ajoute goutte à goutte une

solution d'acide acétique à 5 p. 100, jusqu'à l'apparition de la couleur bleue qui se forme au-dessus du précipité floconneux blanc de benzidine.

On emploie l'acide acétique parce que c'est un acide faible, dont l'acidité ne risque pas de faire virer au jaune la coloration obtenue.

b) Dans le second moyen on procède de la manière suivante : on prend par exemple 150 cm³ du distillat filtré dans lequel on recherche l'or, on le neutralise par la lessive de soude pure, avec comme indicateur la phénolphthaléine, on l'acidule de nouveau au moyen de l'acide chlorhydrique de façon à avoir une acidité d'environ 5 p. 100. On ajoute 2 cm³ d'une solution de nitrate de plomb à 1 p. 100, on chauffe et on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré pendant 15 minutes. Ainsi on précipite le sulfure de plomb qui entraîne l'or de la solution sous forme de sulfure d'or. On filtre. Puis on dissout le filtre portant le précipité à l'aide du mélange nitro-perchlorique. Dans la fiole, il reste un précipité blanc, constitué par le sulfate de plomb provenant de l'oxydation du sulfure de plomb.

Dans le liquide surnageant, on recherche l'or, comme il a été indiqué plus haut. Il se produit la même coloration bleue caractéristique.

Pour montrer que l'or n'est pas entraîné par le précipité de sulfate de plomb, on peut dissoudre ce précipité à l'aide de l'acétate d'ammonium, alcaliniser faiblement et faire la réaction à la benzidine. Le résultat est négatif.

La coloration bleue qui se forme dans le cas de la présence de l'or sur le précipité floconneux de benzidine est persistante, et se maintient plusieurs jours sans changement.

Nous avons effectué deux séries d'expériences afin de déterminer la limite de sensibilité de la recherche qualitative à la benzidine.

Nous avons utilisé des dilutions variées de chlorure d'or, en partant d'une solution-mère contenant 1 gramme d'or pour 100 cm³, solution dont le titre a été déterminé par dosage gravimétrique.

Dans chacune de ces expériences, nous avons utilisé 150 cm³ de distillat, provenant d'une attaque nitro-sulfo-perchlorique d'un produit exempt d'or.

Dans une série d'expériences, nous avons étudié la sensibilité de la réaction à la benzidine après l'évaporation de la liqueur au bain-marie et dans l'autre série d'expériences, nous l'avons étudiée après la précipitation de l'or sous forme de sulfure, entraîné à l'aide de sulfure de plomb, ainsi qu'il a été décrit plus haut.

Dans chacune de ces séries d'expériences, nous avons fait des essais avec des quantités d'or de plus en plus grandes.

EXPÉRIENCE 1. — La quantité d'or utilisée a été de 10 γ. Dans les deux cas le résultat est négatif, la coloration bleue n'est pas perceptible.

EXPÉRIENCE 2. — La quantité d'or utilisée a été de 20 γ. Le résultat est négatif.

EXPÉRIENCE 3. — La quantité d'or utilisée a été de 30 γ. La coloration bleue est apparue aussi bien dans le cas de l'évaporation de la liqueur au bain-marie que dans le cas de la précipitation simultanée de l'or et du plomb sous forme de sulfures.

EXPÉRIENCE 4. — En utilisant une quantité de 40 γ d'or, la réaction est positive, mais la coloration n'est pas plus prononcée que dans la réaction précédente.

Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Or contenu dans la prise d'essai en millièrne de milligramme (γ)	1 ^{re} série d'expériences par évaporation au bain-marie	2 ^e série d'expériences par entraînement à l'aide de sulfure de plomb
10 γ	—	—
20 γ	—	—
30 γ	+	+
40 γ	+	+

Donc, en étudiant la réaction qualitative à la benzidine dans le distillat de l'attaque perchlorique, nous avons trouvé qu'elle permet de déceler, dans les conditions de la pratique toxicologique, des quantités d'or d'au moins 30 γ.

Elle ne présente donc pas d'autres avantages sur la méthode spectrographique dont la spécificité est absolue et la sensibilité plus grande, qu'une certaine rapidité. Cet avantage ne nous a pas semblé suffisant et nous avons utilisé d'une façon courante la méthode spectrographique seule.

CHAPITRE QUATRIÈME

RECHERCHE QUALITATIVE DE L'OR PAR VOIE SPECTROGRAPHIQUE

Avant de décrire les procédés de recherche de l'or par voie spectrographique, nous allons donner quelques généralités concernant cette méthode analytique et les principes physiques sur lesquels elle repose.

La longueur d'onde des radiations lumineuses λ est mesurée [1] en prenant comme unité soit le micron μ ou millième de millimètre, soit le millième de micron $\mu\mu$ ou millionième de millimètre, soit enfin, et plus généralement, l'unité Angström $\text{\AA}$ ou dix-millionième de millimètre.

SPECTRE. — On connaît des rayons dits « lumineux » depuis $300\ \mu$ jusqu'à $0,02\ \mu$ de longueur d'onde. On peut diviser le spectre en trois parties : l'infra-rouge, le visible, l'ultra-violet.

Infra-rouge (de $300\ \mu$ à $0,8\ \mu$). Il est rare qu'on utilise les prismes pour l'étaler, car leur pouvoir séparatif est trop faible ; d'ailleurs il faudrait employer le sel gemme, car le verre absorbe fortement ces rayons. On emploie des réseaux à traits assez écartés.

Partie visible (de $0,8$ à $0,4\ \mu$), comprend les régions colorées. Rouge, $0,7\ \mu$. Jaune, $0,6\ \mu$. Vert, $0,5\ \mu$. Bleu, $0,45\ \mu$ et violet $0,4\ \mu$. Ces rayons traversent tout le verre, bien que déjà le violet soit fortement absorbé par le flint (verre au plomb).

Ultra-violet (de $0,4$ à $0,2\ \mu$). Ces rayons étant facilement absorbés par les milieux réfringents, on emploie des verres

spéciaux, tels que « l'uviole », composés généralement de silice en fort excès avec de l'acide borique. Ces verres permettent d'obtenir des spectres s'étendant jusqu'à $0,3 \mu$, mais ils absorbent alors de 40 à 50 p. 100 de ces radiations ; aussi préfère-t-on l'emploi des prismes et lentilles en quartz, fluorine ou spath d'Islande.

Le quartz est taillé perpendiculairement à l'axe ; il laisse passer les rayons jusqu'à $0,20 \mu$. Le spath est taillé de manière que les arêtes soient dans le sens de l'axe optique et le spectre très étalé qu'il fournit est encore utilisable jusque vers $0,22 \mu$. La fluorine est encore plus transparente que le quartz et le spectre n'est limité que vers $0,18 \mu$.

Sous l'influence de l'élévation de température, la matière émet des ondes lumineuses.

Chauffés à une température croissante, les corps (solides et liquides) émettent des radiations de longueur d'onde de plus en plus courte :

à 520° environ, débutent les radiations rouges $0,82 \mu$,
à 550° environ, rouge sombre, le spectre s'arrête vers $0,52$ vert,
à 600° environ, rouge vif, le spectre s'arrête vers $0,49$ bleu,
à 700° environ, rouge-cerise, le spectre s'arrête vers $0,43$ indigo,
à 1100° environ, blanc, le spectre s'arrête vers $0,39$ violet.

Le spectre obtenu est continu sauf pour les oxydes des terres rares dont les sels, en dissolution, donnent des spectres d'absorption. Il en est de même des corps phosphorescents.

Sous l'influence de la chaleur seule, les gaz ne s'illuminent que difficilement s'ils sont formés d'éléments de poids atomique faible ; les vapeurs des métaux de poids atomique élevé sont par contre, très émissives.

Les gaz incandescents n'émettent pas un spectre continu, mais seulement des radiations de longueurs d'ondes tantôt bien délimitées formant un spectre de lignes, tantôt un faisceau de radiations de longueur d'ondes voisines formant des bandes à bords généralement estompés.

Les corps simples, sous forme de gaz rendus incandescents par la chaleur, donneront toujours leur spectre caractéristique ; mais il n'en est pas de même pour les vapeurs formées par des composés, ceux-ci peuvent fournir, outre leur spectre propre, celui de leurs produits de dissociation et, suivant les cas, celui de leur produit de transformation, par réduction, oxydation, hydrolyse, etc., de sorte qu'on pourra obtenir un spectre fort complexe, provenant de la superposition de tous ces spectres.

Exemple : Cl^2Ca , introduit dans la flamme du bec Bunsen pourra fournir un spectre provenant à la fois de Cl^2Ca , CaO , Ca , HCl ; mais si la température est extrêmement élevée, les composés sont totalement dissociés et on n'a plus alors que les spectres des éléments ; dans le cas présent, on n'observerait guère que celui de Ca , les métalloïdes ne fournissant que des spectres très faibles. Il y aura donc de ce chef une grande simplification, puisqu'on n'aura plus à tenir compte du composé vaporisé, mais de ses seuls éléments. De plus, nous avons vu que plus la température était élevée, plus le spectre était riche en rayons ultra-violets ; les raies d'émission seront donc particulièrement brillantes dans cette portion du spectre, facile à photographier et bien étalée par les prismes.

D'autres causes que la chaleur permettent à la matière d'émettre des ondes lumineuses ; ce sont les manifestations de l'énergie qui ont pour effet l'émission des électrons. Déjà, dans les flammes, la mise en liberté de ceux-ci est facile à constater ; il en est de même dans l'arc électrique ; mais ce phénomène est particulièrement brillant dans les gaz dilués à travers lesquels passe la décharge électrique et qui deviennent lumineux, surtout à l'anode.

L'analyse spectrale est devenue une méthode courante de laboratoire, surtout depuis les travaux de A. de Grammont et de G. Urbain. Ces savants ont étendu ce procédé à tous les métaux.

Le spectroscopie permet l'observation oculaire directe et il n'utilise que le spectre visible.

L'œil n'est en général sensible qu'aux radiations comprises entre $0,8$ et $0,4 \mu$; certains observateurs peuvent encore voir jusqu'à $0,37 \mu$.

L'emploi d'écrans fluorescents permet de dépasser beaucoup cette limite ; mais ce procédé est peu employé car il est inférieur à la photographie. Le repérage des lignes exige un temps considérable et fatigue beaucoup l'observateur ; d'autre part, on ne dispose presque jamais d'une quantité illimitée de substance, et celle-ci se volatilise rapidement dans le foyer d'émission.

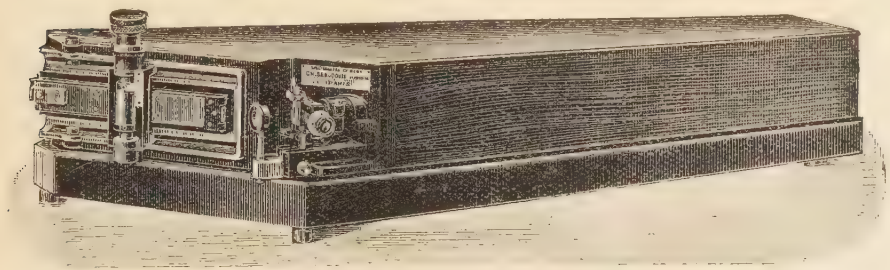


FIG 3. — Grand spectrographe de Féry.

Le spectrographe permet d'enregistrer l'image d'un spectre provenant d'une émission presque instantanée, avec une quantité de substance infime, et le repérage des raies s'effectue à loisir et plus commodément qu'en examinant le champ du spectroscopie.

On peut reprocher à la plaque photographique son peu de sensibilité pour les régions du spectre allant du rouge au vert ; mais cela est sans importance, car les raies d'émission des éléments métalliques, obtenues par dissociation de leurs composés à haute température, sont très abondantes dans l'ultra-violet, qui est en outre la partie la plus étalée par les prismes.

APPAREIL. — Nous avons utilisé le spectrographe de

deux rayons une déviation égale, et ces rayons sembleront provenir du point virtuel B.

C'est ce point qui est choisi comme centre de la seconde surface réfringente, de sorte que les rayons réfractés PM et QN tombent normalement sur la face courbe d'émergence MN qui est rendue réfléchissante. La radiation monochromatique considérée reviendrait donc former, par auto-colimation, un foyer exact sur la fente C.

On voit facilement que les points A, B, C, Q et P sont placés sur un même cercle construit sur le rayon R de la face d'entrée pris comme diamètre.

Si on emploie une lumière hétérochromatique pour éclairer la fente, on obtient un spectre, et la diacaustique épouse le cercle passant par les centres de courbure de surface du prisme et la surface d'incidence elle-même.

La figure 5 montre l'effet de la dispersion sur deux radiations extrêmes, dont les foyers sont en M et N, la fente ayant été rapprochée du prisme pour éviter que le spectre ne vienne s'y superposer.

C'est donc en MN qu'on disposera les châssis renfermant la plaque photographique. L'angle ION' , mesurant la direction moyenne du faisceau IO par rapport à la normale N'O , est inférieure à 51° .

DESCRIPTION DU SPECTROGRAPHE. — La figure 3 montre l'appareil réalisé sur ce principe : un socle massif de fonte pesant environ 50 kg., supporte à une de ses extrémités un prisme qui est muni de tous les réglages nécessaires à son orientation ; le support du prisme peut coulisser également dans une glissière pour une mise au point grossière ; à l'autre extrémité du bâti, et faisant corps avec lui, est le porte-châssis solidaire du support de la fente ; c'est par le déplacement longitudinal de cette dernière que la mise au point est achevée.

La fente C (fig. 6), dont les couteaux en nickel ont de

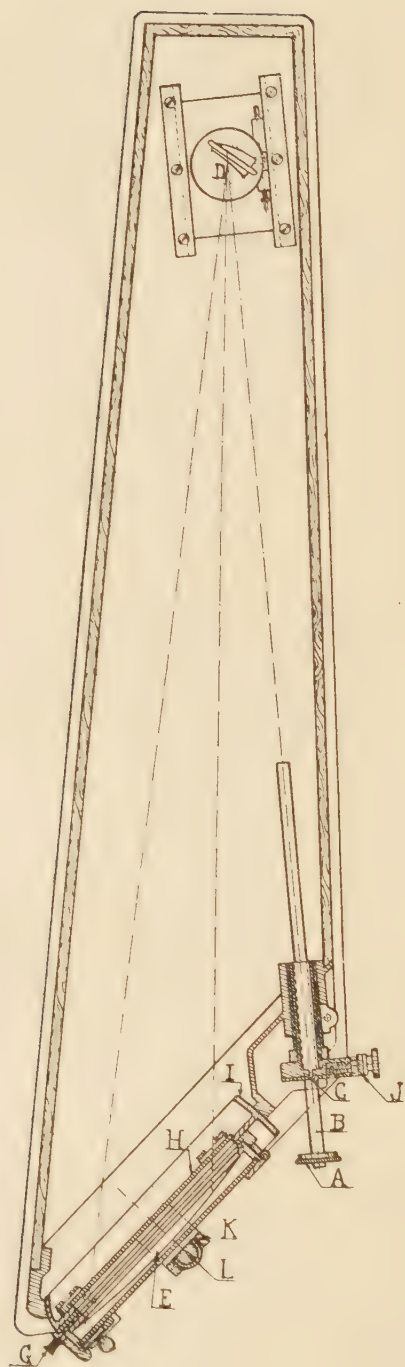


FIGURE 6.

longues parties ajustées pour que leur déplacement reste toujours rigoureusement parallèle, sont rapprochés par un ressort et écartés par une vis portant un tambour J divisé en 200^{mes} de mm. Cette disposition a l'avantage, sur la disposition inverse, d'empêcher l'écrasement des arêtes de la fente lorsque l'on serre trop la vis. Cette fente comporte en outre, un mouvement de rotation autour de l'axe du tube qui la supporte, afin d'être amenée à être parallèle à l'arête du prisme ; elle peut être bloquée en position après réglage.

Le châssis porte-plaque, entièrement métallique, est fixe, mais la fente délimitant la hauteur du spectre peut être déplacée verticalement par l'intermédiaire d'un piston. Ce piston, commandé par un gros bouton moleté, porte un index qui se déplace devant une échelle numérotée de 1 à 6. Cette fente a 4 mm. de hauteur et permet de superposer exactement six spectres successifs.

L'éclairage de la fente est obtenu au moyen d'une petite lentille cylindro-sphérique, donnant sur la fente une image linéaire de la source (arc ou étincelle). La glissière qui porte la lentille d'éclairage coulisse dans la direction même du prisme, ce qui assure l'éclairage de ce dernier dès que l'image de la source tombe sur la fente.

Nous avons utilisé dans nos recherches le spectre d'étincelles qui est plus avantageux que le spectre de l'arc parce que la volatilisation de la substance est moins rapide, la stabilité plus grande et que cette technique risque moins d'introduire des erreurs dues aux faibles quantités d'impuretés contenues dans la matière prise comme support.

Les spectres d'étincelles ont été obtenus au moyen du générateur d'étincelles Beaudouin à haute fréquence préconisé par E. Bayle, R. Fabre et H. George [2] qui a une puissance nécessaire pour obtenir une étincelle nourrie, courte et chaude. L'ensemble représenté par la figure 7 comporte un transformateur débitant sur un éclateur aux bornes duquel

est monté un circuit oscillant formé de deux condensateurs en série, réunis par une self plate (fig. 7).

Le transformateur est alimenté au primaire par du courant alternatif de 50 périodes, 110 volts et donne environ 3.000 volts au secondaire.

Les étincelles éclatent aux bornes d'un éclateur constitué essentiellement par des barreaux de tungstène brasés sur des plaques métalliques. La distance d'éclatement est mobile. L'étincelle obtenue du fait de l'utilisation du tungstène et

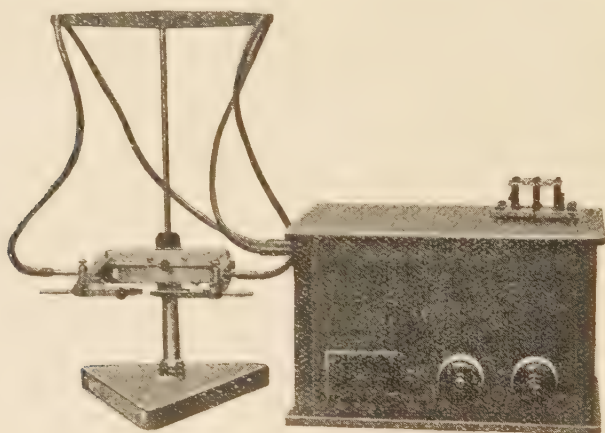


FIG. 7. — Générateur d'étincelles de haute fréquence.

de l'emploi de plusieurs coupures est d'une très grande régularité.

Les condensateurs et la self montés aux bornes de cet éclateur donnent une fréquence d'oscillation de l'ordre de 600.000 et on utilise comme étincelle celle résultant de la tension uniquement due à la haute fréquence de la self plate.

Dans ce but, les deux extrémités de cette self sont connectées à deux prises reliées extérieurement par deux fiches ou deux conducteurs au support à étincelles.

Le primaire et le secondaire du transformateur étant parfaitement isolés l'un de l'autre, on peut toucher l'un quel-

conque des deux conducteurs reliés au support à étincelles sans recevoir la moindre secousse.

Les étincelles fournies avec cet appareil sont très chaudes et les spectres qui en résultent semblent même plus poussés dans l'ultra-violet qu'en employant des étincelles ordinaires.

Spectre de l'or pur.

Que l'on considère le spectre de l'or pur obtenu par l'étincelle ou par l'arc, on sait depuis les travaux de A. de Grammont [15] que parmi les nombreuses raies que possède ce métal, trois d'entre elles présentent une sensibilité particulière et persistent quand il ne reste plus que de faibles proportions de l'élément dans la parcelle de substance soumise à l'arc ou à l'étincelle. Ces raies « ultimes » correspondent aux longueurs d'onde :

$$2802,3 \text{ \AA} \qquad 2676,1 \text{ \AA} \qquad \text{et} \qquad 2428,1 \text{ \AA}.$$

Ces raies sont situées dans le domaine de l'ultra-violet et sont enregistrées facilement par la photographie.

MÉTHODE DE P. JOLIBOIS ET R. BOSSUET [19]. — Ces auteurs ont étudié la recherche de l'or en solution par voie spectrographique. Dans leurs recherches, ils ont employé l'appareil Féry.

Pour recueillir tout l'or contenu dans une solution, ces auteurs ont utilisé deux moyens :

- a) La précipitation de l'or sous forme de sulfure qui est entraîné à l'aide du sulfure de bismuth ou de mercure;
- b) L'électrolyse de la solution, avec comme cathode deux baguettes de bismuth plongeant à peine dans l'électrolyte. Puis, ces baguettes servent pour faire éclater l'étincelle électrique.

MÉTHODE DE E. BAYLE ET L. AMY [3]. — Ces auteurs ont généralisé la méthode de Jolibois et Bossuet pour la recherche de l'or, en l'employant aussi pour les autres métaux et en la modifiant d'une façon heureuse.

Par la technique de Jolibois et Bossuet, le dépôt électrolytique est trop étendu (ils utilisaient deux tiges accolées et la partie plongeant dans l'électrolyte est toujours assez étendue parce que le liquide s'élève par capillarité) pour être entièrement utilisé lors de la production de l'étincelle. D'autre part, comme il est plus facile de régler la position de cette étincelle si le dépôt métallique ne se produit que sur une seule électrode, Bayle et Amy ont employé une cathode simple qui plonge jusqu'au fond de la solution à électrolyser. La partie située dans le liquide est isolée ; seule l'extrémité sur laquelle s'effectue le dépôt métallique reste à nu. Cette modification permet de faire bouillir le liquide, ce qui favorise beaucoup l'électrolyse et permet d'augmenter l'intensité du courant.

L'appareil utilisé par ces auteurs est une modification de celui de Pregl. Il se compose d'une baguette terminée par un anneau. Deux petits crochets soudés latéralement supportent les électrodes. L'anneau soutient un tube à essai en verre dans lequel s'effectue l'électrolyse.

Les fils servant à amener le courant sont en cuivre pur. L'anode est un fil de platine.

Un fil de cuivre émaillé d'épaisseur 10 dixièmes de mm. est employé comme cathode.

L'électrolyse dure $\frac{3}{4}$ d'heure à une heure, en opérant à l'ébullition, 2 ou 3 heures en opérant à froid.

Le spectrographe utilisé est l'appareil de Féry, la largeur de la fente de 5 à 100 de mm. et le temps de pose de 10 secondes en général.

MÉTHODE DE A. MOREL ET A. POLICARD [34]. — Ces auteurs ont appliqué la recherche spectrographique à la détection

histologique de certains éléments dans des portions d'organes extrêmement réduites comme dimensions. Pour cela ils ont utilisé deux techniques :

- a) Technique dans laquelle l'étincelle jaillit au sein d'une solution des cendres du fragment d'organe ;
- b) Technique dans laquelle l'étincelle est pratiquée directement sur les coupes histologiques, sans minéralisation préalable.

Electrolyse de l'or.

Pour pouvoir recueillir tout l'or contenu dans une solution étendue, en vue de l'étude spectrographique, nous avons utilisé la méthode électrolytique.

La technique qui nous a paru la meilleure est celle qui a été mise au point par E. Bayle et L. Amy.

M. L. Amy, que nous sommes heureux de remercier ici, a bien voulu nous l'enseigner jusque dans les moindres détails.

Nous avons utilisé comme anode un creuset de platine et comme cathode, un fil de cuivre émaillé du commerce.

Sans être rigoureusement pur, ce cuivre renferme assez peu d'impuretés, et ces impuretés ne gênent pas la recherche de l'or. Nous mettons à nu l'une des extrémités afin d'assurer le contact avec le fil amenant le courant et sectionnons l'autre extrémité avec des pinces. C'est sur la tranche ainsi mise à nu et décapée à l'acide nitrique, que se produit le dépôt électrolytique.

Cette cathode plonge presque jusqu'au fond de la solution à électrolyser qui se trouve dans le creuset de platine. La partie du fil située dans le liquide est isolée, seule la tranche sur laquelle s'effectue le dépôt électrolytique reste à nu.

Les fils servant à amener le courant sont en cuivre isolé

et la liaison avec les électrodes se fait par contact direct.

La différence de potentiel appliquée aux électrodes est de près de 4 volts ; elle est fournie par une batterie de deux accumulateurs ; l'intensité du courant, dans les conditions où nous opérons, est d'environ 0,10 amp.

Nous avons fait quelques expériences afin de déterminer le temps nécessaire pour recueillir par électrolyse tout l'or qui se trouve dans une solution très diluée.

Pour cela, nous avons fait des électrolyses à froid dans les conditions définies plus haut, en laissant passer le courant pendant une, deux, trois et cinq heures.

La quantité d'or utilisée dans chacune de ces expériences était de 20 γ , c'est à-dire une quantité voisine de la limite de sensibilité de la recherche spectrographique. L'examen des clichés nous a montré qu'un temps de deux heures est largement suffisant pour obtenir l'intensité maxima des raies de l'or, c'est-à-dire pour recueillir la totalité de ce métal.

Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Durée de l'électrolyse avec 20 γ d'or	Intensité des « raies ultimes » de l'or observées sur les clichés
Une heure	faibles
Deux heures	nettes
Trois heures	»
Cinq heures	»

NATURE DU BAIN ÉLECTROLYTIQUE. — Nous avons varié la nature du bain d'électrolyse en essayant le milieu cyanuré et le milieu acide.

Pour les essais en milieu alcalin cyanuré, nous avons utilisé, sur les indications de M. Binder, une différence de potentiel de 2,7 volts et une concentration de cyanure de potassium de 0,50 pour 100, ce sel étant ajouté à la liqueur légèrement alcalinisée.

Pour les essais en milieu acide, nous avons utilisé la

liqueur nitrique résultant de la concentration du distillat de la destruction nitro-sulfo-perchlorique diluée 4 fois.

Nous avons fait des expériences avec 30, 20 et 10 γ d'or en faisant comparativement pour chacune de ces doses, l'électrolyse en milieu acide et en milieu alcalin cyanuré.

En photographiant sur le même cliché les spectres donnés par les cathodes de ces électrolyses et en comparant les résultats obtenus, nous trouvons que la sensibilité est plus grande en milieu acide qu'en milieu alcalin cyanuré. En effet, les raies ultimes de l'or 2676, 1 et 2428, 1 Å sont très peu perceptibles pour 20 γ d'or en milieu alcalin cyanuré, tandis qu'en milieu acide, elles sont encore très nettes pour 10 γ d'or.

Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Or contenu dans la prise d'essai en millième de milligramme (γ)	1 ^{re} série d'expériences en milieu alcalin cyanuré	2 ^e série d'expériences en milieu acide
10 γ	—	+
20 γ	« Raies ultimes » peu perceptibles et es- tompées.	—
30 γ	+	+

PRODUCTION DES SPECTRES. — Nous avons toujours réglé la largeur de la fente du spectrographe Fery à 4/100 de mm.

Nous avons adopté le temps de pose de 10 secondes.

Avec un temps inférieur, le dépôt risquerait de ne pas être entièrement utilisé; avec un temps supérieur, le spectre continu serait plus intense, le contraste diminuerait, la sensibilité serait moindre.

DÉVELOPPEMENT DE L'IMAGE. — Les plaques photographiques que nous avons choisies sont des plaques de Lumière « Sigma » en verre extra-mince.

Le révélateur que nous avons employé est le mélange métol-hydroquinone qui se prépare de la manière suivante : dans un ballon, on dissout à chaud 5 g. métol, 8 g. hydroquinone, 50 g. sulfite de soude, 35 g. carbonate de potassium et 2 g. bromure de potassium. On complète au volume de 1000 cm³. On plonge le cliché un quart d'heure dans le révélateur après avoir d'abord étendu celui-ci de 2 volumes d'eau. Au bout de ce temps, on lave le cliché avec de l'eau et on le plonge pendant un quart d'heure dans une solution de thiosulfate de sodium à 25 p. 100. Puis le cliché est exposé dans un courant d'eau pour le laver. Ainsi le développement peut être très rapide, le cliché gagnant à montrer des contrastes aussi forts que possible.

LECTURE DES CLICHÉS. — Il est de toute utilité de pouvoir repérer les raies de l'or afin de reconnaître les raies ultimes.

Comme l'appareil Féry permet de superposer exactement une série de spectres, nous avons utilisé ce dispositif et nous avons photographié quatre spectres :

Le premier en faisant jaillir l'étincelle entre l'extrémité non utilisée de la cathode de cuivre et un morceau du même métal. Ce spectre sert à connaître les raies propres du support.

Le deuxième est obtenu avec une cathode ayant servi à l'électrolyse d'un bain contenant 10 γ d'or. Nous substituons la nouvelle cathode sans toucher à l'autre électrode. L'étincelle jaillit à la même place. Ce dernier spectre sert de point de comparaison pour l'intensité des raies.

Le troisième spectre est le spectre à étudier et enfin, le quatrième est celui de l'or pur.

Le problème qui se posait à nous était d'examiner la présence ou l'absence des raies ultimes.

Celles que nous avons examinées de préférence sont les raies de longueur d'onde de 2676,1 et 2428,1 Å qui sont situées

dans la région du spectre la plus favorable. Pratiquement, l'observation a été faite en recherchant dans le prolongement des raies ultimes du spectre de l'or pur (déterminées une fois pour toutes par repérage au moyen du spectre du fer ; voir la planche hors-texte), la présence ou l'absence des mêmes raies dans le spectre immédiatement voisin. Lorsque cette opération est exécutée en vue d'une comparaison, on se sert généralement d'une loupe, ce qui permet un repérage plus exact.

Limite de sensibilité de la recherche spectrographique.

Nous avons déterminé la limite de sensibilité de la recherche spectrographique en effectuant le dépôt par électrolyse, puis la photographie du spectre d'étincelles obtenu au moyen de la cathode, en nous plaçant dans les conditions que nous devons utiliser pratiquement par la suite.

Ces conditions sont les suivantes :

- a) En vue de l'étude de la méthode de destruction, étude du distillat, c'est-à-dire du liquide résultant de la condensation des vapeurs émises durant la destruction nitro-sulfo-perchlorique ;
- b) En vue de l'application toxicologique, l'étude du produit de la destruction, c'est-à-dire du résidu de l'attaque.

Le distillat est abondant, car il contient non seulement l'eau de constitution de l'organe attaqué, mais l'eau résultant de son oxydation, de la concentration des réactifs employés et l'excès de ce réactif. De plus, il est chargé de produits acides : acide nitrique, acide chlorhydrique, divers acides organiques, et même d'acides gras non miscibles qui viennent le surnager. Ce liquide ne se prête pas directement à l'électrolyse : non seulement son grand volume diminuerait la sensibi-

lité de cette opération, mais la présence simultanée d'acides chlorhydrique et nitrique donnerait lieu à une attaque du creuset de platine où se fait l'opération et qui sert d'anode.

Pour porter remède à cet inconvénient, nous avons essayé dans quelques expériences de nous débarrasser de tous les dérivés chlorés, afin de pouvoir effectuer l'électrolyse.

Dans la première expérience, nous nous sommes servi de 100 cm³ de distillat filtré, provenant d'une attaque nitro-sulfo-perchlorique et nous lui avons ajouté 7 cm³ d'acide sulfurique concentré. Nous avons soumis la liqueur ainsi obtenue à la concentration au bain marie en en prélevant de temps en temps quelques gouttes afin d'y effectuer la recherche de l'acide chlorhydrique. Nous avons constaté qu'il est indispensable de chasser presque tout le liquide aqueux pour éliminer entièrement ClH et NO³H.

Nous avons alors répété l'expérience en ajoutant au distillat 10 cm³ d'acide nitrique concentré. L'acide nitrique a sur l'acide sulfurique l'avantage de la volatilité et permet une concentration beaucoup plus avantageuse du liquide en vue de la recherche électrolytique. Après concentration jusqu'à quelques cm³ la réaction de l'acide chlorhydrique est encore positive.

Nous avons refait la même expérience en ajoutant au distillat des doses croissantes d'acide nitrique.

En concentrant au bain-marie et en essayant de temps en temps la réaction au nitrate d'argent, nous avons trouvé que lorsqu'on ajoute à 100 cm³ de distillat, 50 cm³ NO³H, d. 1,39, il reste 44 cm³ de liquide exempt d'acide chlorhydrique et qu'il en reste 23 cm³, lorsqu'on ajoute dans les mêmes conditions, seulement 25 cm³ NO³H.

Ce volume de 25 cm³ d'acide nitrique pour 100 cm³ de distillat est donc amplement suffisant et dans nos recherches ultérieures, nous avons débarrassé le distillat des dérivés chlorés afin de pouvoir effectuer l'électrolyse, en lui ajoutant le quart de son volume de NO³H, d. 1,39, et en le sou-

mettant à la concentration au bain-marie au moins jusqu'à réduction au cinquième du volume primitif (1).

Ce qui reste, après élimination des dérivés chlorés, est une liqueur très concentrée en NO^3H qui ne convient pas directement pour l'électrolyse. Nous avons constaté en effet, qu'elle attaque le fil de cuivre qui sert de cathode et nous avons recherché dans quelle mesure il est indispensable de la diluer. En employant 3 volumes d'eau pour 1 de cette liqueur, l'attaque est évitée.

La même proportion convient dans le cas de la liqueur perchlorique ou sulfurique résultant de la destruction.

* * *

En possession de notre technique d'électrolyse, nous avons effectué une série d'expériences afin de déterminer la limite de sensibilité de la recherche spectrographique dans les conditions spéciales qui nous intéressent.

Nous avons utilisé des dilutions variées de chlorure d'or, en partant d'une solution-mère contenant 1 g. d'or p. 100 cm^3 , solution dont le titre a été déterminé par dosage gravimétrique.

Dans chacune de ces expériences, nous avons utilisé 150 cm^3 de distillat, provenant d'une attaque nitro-sulfo-perchlorique d'un produit exempt d'or.

La liqueur additionnée du quart de son volume d'acide nitrique (densité 1,39), a été soumise à la concentration au bain-marie jusqu'à réduction à 5 ou 7 cm^3 . Ce résidu est transvasé dans le creuset de platine et il est étendu de 3 volumes d'eau. La solution, additionnée de la quantité voulue d'or sous forme d'acide chloraurique, est soumise à l'électrolyse à froid pendant deux heures, sous une différence

1. La même opération n'est pas nécessaire dans le cas du résidu de l'attaque qui est formé surtout d'acide perchlorique dans une destruction nitro-perchlorique, et d'acide sulfurique quand il s'agit d'une destruction nitro-sulfo-perchlorique.

de potentiel de 4 volts. On photographie ensuite le spectre de l'étincelle, d'après la technique décrite plus haut.

Une trentaine d'expériences ont été faites en faisant varier les conditions. Nous en détachons la série suivante dont les résultats sont particulièrement nets.

EXPÉRIENCE 1. — La quantité d'or utilisé a été de 50 γ . Dans ces conditions, la recherche spectrographique est fortement positive et les « raies ultimes » de l'or sont très prononcées.

EXPÉRIENCE 2. — La quantité d'or utilisée a été de 40 γ .

EXPÉRIENCE 3. — La quantité utilisée a été de 30 γ d'or.

EXPÉRIENCE 4. — La quantité d'or utilisée a été de 20 γ .

Dans ces trois dernières expériences, les raies ultimes de l'or apparaissent avec beaucoup de netteté, mais de plus en plus faibles avec la concentration décroissante.

EXPÉRIENCE 5. — Avec 10 γ d'or, les raies ultimes de l'or sont encore nettes, mais très faibles.

EXPÉRIENCE 6. — En effectuant des essais avec 5 γ d'or, ces raies sont encore perceptibles à la loupe mais généralement estompées.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Or contenu dans la prise d'essai en millièmes de milligrammes (γ)	Intensité des « raies ultimes » de l'or observées sur les clichés
50 γ	Les « raies ultimes » sont très prononcées.
40 γ	Les « raies ultimes » apparaissent avec beaucoup de netteté, mais plus faibles.
30 γ	Les « raies ultimes » apparaissent avec netteté, mais plus faibles que dans le cas précédent.
20 γ	Les « raies ultimes » apparaissent avec netteté, mais un peu plus faibles que dans le cas précédent.
10 γ	Les « raies ultimes » sont encore nettes mais faibles.
5 γ	Les « raies ultimes » sont encore perceptibles, mais estompées.

Dans toutes ces expériences, l'or ayant été ajouté au liquide concentré qui reste après élimination des dérivés chlorés, et immédiatement avant l'électrolyse, la sensibilité obtenue est celle du dépôt électrolytique et de la recherche spectrographique combinés.

* * *

En résumé, on peut observer par la méthode spectrographique décrite et dans les conditions de la pratique toxicologique telle que nous la comprenons, les « raies ultimes » de l'or à la limite de sensibilité de leur apparition jusqu'au voisinage de 5 à 10 γ d'or.

Sans que ce dernier résultat puisse être considéré comme absolu en raison de l'incertitude bien connue de toute application quantitative de la spectrographie, nous avons retrouvé les raies ultimes de l'or, à la limite de leur possibilité d'observation, d'une façon assez constante pour nous croire autorisé à lui donner au moins la valeur d'un ordre de grandeur.

CHAPITRE CINQUIÈME

DOSAGE DE L'OR

Une de nos préoccupations lorsque nous avons abordé l'étude de la localisation et de l'élimination de l'or dans l'organisme, a été de mettre au point une méthode de microdosage de l'or dans les tissus de l'organisme.

Nous allons d'abord rappeler quelques généralités sur les méthodes de dosage de l'or, puis nous discuterons l'application de ces méthodes à la toxicologie, enfin nous décrirons la technique que nous avons adoptée, et les expériences qui la justifient.

DOSAGE PAR ÉLECTROLYSE [13].

L'or est ordinairement séparé par électrolyse de la solution de son cyanure double alcalin. On mélange une solution de chlorure d'or contenant 0,05 à 0,10 g. d'or avec 3 g. de cyanure de potassium, on étend à 120 cm³ et on électrolyse à la température ordinaire ou mieux à 50° avec un courant de 0,3 à 0,8 ampère et sous une différence de potentiel de 2,7 à 4,0 volts. La précipitation de l'or est complète en une heure et demie à cinq heures. L'électrolyse doit être faite dans des capsules dépolies en platine iridié (Wirkner). L'or précipité forme un dépôt d'un beau jaune brillant et très adhérent. Il est lavé d'abord à l'eau froide et ensuite à l'eau chaude. Afin de pouvoir enlever le dépôt d'or par dissolution avec de l'eau régale sans attaquer la capsule, on recouvre celle-ci par électrolyse d'une couche de cuivre ou d'argent, avant d'y verser

la solution d'or. On peut aussi, après la pesée du dépôt d'or formé directement sur le platine, dissoudre l'or en remplissant la capsule avec une solution de cyanure de potassium diluée, y placer comme cathode une baguette de cuivre et électrolyser avec un faible courant, en prenant la capsule comme anode (Smith).

DOSAGE GRAVIMÉTRIQUE [5].

Quand l'or se trouve en solution, on le sépare de ses solutions à l'état métallique et on le pèse, après filtration et dessiccation. On a recours aux réactifs suivants : sulfate ferreux, acide oxalique, aldéhyde formique et eau oxygénée.

Précipitation par le sulfate ferreux. — La solution, évaporée à sec au bain-marie à plusieurs reprises avec de l'acide chlorhydrique, de manière à chasser complètement l'acide nitrique, est étendue avec un peu d'eau et additionnée d'un grand excès d'une solution de sulfate ferreux ; on couvre, on chauffe plusieurs heures au bain-marie, on filtre et lave à l'eau chlorhydrique jusqu'à ce que tout le fer soit éliminé, ce qui est long et ce qu'on vérifie au moyen du ferricyanure de potassium, on lave ensuite à l'eau pure, on sèche, calcine et pèse dans un creuset taré.

Par cette méthode on peut séparer quantitativement l'or d'avec presque tous les métaux, même d'avec le platine, mais pas d'avec l'argent. Ce dernier cas ne se présente pour ainsi dire jamais, l'argent ayant été éliminé à l'état de chlorure.

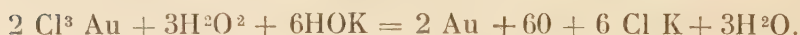
Les résultats sont bons, à condition d'opérer à peu près à l'abri de l'air et aussi rapidement que possible.

Précipitation de l'or par l'acide oxalique. — On élimine l'acide nitrique comme ci-dessus, on étend d'eau la solu-

tion d'or faiblement acide, on ajoute de l'acide oxalique et on laisse reposer quarante-huit heures dans un endroit chaud, le vase étant couvert. On filtre l'or séparé à l'état de paillettes jaunes, on lave comme il a été indiqué plus haut, d'abord avec de l'acide chlorhydrique dilué, puis avec de l'eau et on pèse. Il est souvent préférable d'employer comme réducteur l'acide sulfurique et l'oxalate d'ammonium, le sulfate d'ammonium formé aidant à la précipitation de l'or qui a parfois une tendance à rester en suspension colloïdale.

En milieu alcalin, le formol ou l'eau oxygénée précipitent l'or très rapidement même à froid en donnant une coloration noire. A l'ébullition, l'or très divisé s'agglomère et prend une couleur brun rougeâtre. Il est nécessaire dans le cas où on emploie l'eau oxygénée comme réducteur, de faire bouillir pendant quelque temps en milieu chlorhydrique ; dans ces conditions seulement, le précipité se filtre bien.

La réaction peut être formulée :

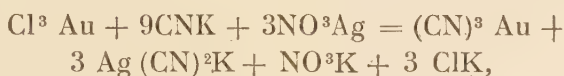


Par l'eau oxygénée, on peut séparer facilement l'or du platine.

L. Moser et M. Niessner [35] emploient comme réducteur l'acide hypophosphoreux. La solution faiblement chlorhydrique de chlorure aurique est additionnée de 2 g. de chlorure de sodium et chauffée sur une petite flamme jusqu'à ébullition commençante ; on ajoute une solution étendue de PO^2H^3 et l'on chauffe jusqu'à ce que la précipitation soit complète et le liquide surnageant devenu absolument limpide ; le précipité est reçu sur un filtre et lavé avec une solution de $\text{CH}^3\text{CO}^2\text{H}$ à 1 p. 100 jusqu'à ce que le filtrat ne précipite plus par NO^3Ag ; le filtre desséché est incinéré dans un creuset de porcelaine et le précipité métallique est fortement calciné.

DOSAGE VOLUMÉTRIQUE.

Méthode de Denigès. — D'après Denigès [10] lorsqu'à une solution d'un sel d'or, tel que le chlorure, on ajoute un excès de CNK titré, de l'ammoniaque, IK et NO³Ag, N/10 jusqu'à louche persistant, on trouve que la quantité de CNK dissimulée par l'or est rigoureusement proportionnelle à la quantité de métal. La réaction pouvant être formulée :



on voit que 3 molécules de CNK sont dissimulées par 1 atome d'or et que par suite, 1 cm³ de CNK, N/10 (2 dix-millièmes de molécule), équivaut à :

$$\frac{2}{3} \times \frac{196}{10.000} = 0 \text{ g.0131 Au (Au} = 196)$$

Quand on met une solution colloïdale d'or en présence d'un excès de CNK, la solution est complètement décolorée au bout de quelques minutes et, si l'on détermine la quantité de CNK non dissimulée par le métal, on trouve que 1 cm³ de CNK, N/10 équivaut à 0 g.0196 d'or, la réaction pouvant être formulée :



On peut ainsi doser très exactement l'or colloïdal (Rébière).

Méthode de Vanino et Hartwagner [45]. — Cette méthode est basée sur les réactions suivantes :

- I. — $6 \text{Au} \text{Cl}^4\text{H} + 18 \text{IK} = 6 \text{IAu} + 12 \text{I} + 18 \text{ClK} + 6 \text{ClH}.$
- II. — $6 \text{ClH} + 5 \text{IK} + 10^3\text{K} = 6 \text{I} + 6 \text{ClK} + 3\text{H}^2\text{O}.$
- III. — $2 \text{I} + 2 \text{S}^2\text{O}^3\text{Na}^2 = 2 \text{INa} + \text{S}^4\text{O}^6\text{Na}^2.$

A l'aide d'une burette, on mesure une quantité de liqueur

d'or correspondant à 2 à 8 mg. d'or, on introduit dans une fiole avec 10 cm³ de solution de IO³K à 2,58 p. 1000 et l'on ajoute 10 cm³ de solution de IK à 10 p. 1000 ; il se forme un précipité qui se redissout par agitation. On amène à 100 cm³ et on titre au thiosulfate de sodium N/100. Il convient d'opérer rapidement pour éviter les pertes d'iode. La méthode est plus sensible que celle employant seulement une solution d'iodure de potassium, mais elle ne convient naturellement pas pour les solutions acides. Dans l'analyse même de l'AuCl⁴H, il est nécessaire de tenir compte de l'excès d'acide chlorhydrique toujours présent, en plus de la quantité prévue par la formule.

Une méthode de dosage colorimétrique toute récente, décrite par B. K. Nerejkovsky [37] est basée sur le principe suivant : après destruction nitro-sulfurique de la matière organique, l'acide sulfurique en excès est éliminé ; l'or précipité est dissout dans de l'eau régale, puis on produit avec cet or une laque vivement colorée en rouge au moyen de diméthylamidobenzylidènerhodanine en solution alcaline. La laque précipitée est maintenue en suspension colloïdale grâce à la gélose et l'on compare la teinte obtenue avec celle de tubes témoins contenant des quantités connues d'or.

* * *

La plupart de ces méthodes ne conviennent pas pour les solutions fortement acides. Or, comme nous avons eu à doser l'or dans le résidu de l'attaque, résidu qui est formé uniquement d'acide sulfurique dans la destruction nitro-sulfo-perchlorique et d'acide perchlorique quand il s'agit d'une destruction nitro-perchlorique, nous n'avons pas pu les utiliser telles quelles.

Comme nous disposions d'une microbalance de P. Bunge, nous avons profité de la sécurité qui s'attache à une mé-

thode gravimétrique en effectuant nos dosages par pesée jusqu'à la limite de sensibilité de notre balance.

Au-delà, nous nous contentons d'une appréciation grossière basée sur l'intensité des raies de l'or sur les clichés spectrographiques ou plutôt sur la limite d'apparition des raies ultimes (1).

MICRO-DOSAGE GRAVIMÉTRIQUE.

Notre choix s'est fixé sur la méthode classique faisant appel à l'hydrogène sulfuré, qui précipite le trisulfure d'or S^3Au^2 noir (d'après Fresenius, le précipité est du monosulfure d'or ou sulfure aureux $S Au^2$).

Mais si l'on veut doser de très petites quantités d'or contenues dans de grandes masses de liquide, l'application des méthodes générales de la chimie analytique est le plus souvent en défaut. La précipitation directe par insolubilisation conduit fréquemment, dans ces conditions, à une forme colloïdale, difficile à séparer par filtration.

De nombreux auteurs ont eu recours à la formation du précipité d'un corps adjuvant ajouté en grand excès par rapport à l'élément à doser ; l'élément étudié est généralement insolubilisé, en même temps qu'est formé le précipité destiné à l'entraînement.

Cette méthode générale a été plus spécialement étudiée par Meillère [36], qui l'a appliquée au dosage de très petites quantités de plomb en solution aqueuse, et même dans les liquides complexes renfermant des matières organiques. Il l'a étendue à la recherche du mercure dans les eaux.

Nous avons été également inspiré dans l'établissement de

1. — Mr. P. Urbain [43] a cherché à doser de très petites quantités d'or par l'analyse spectrale ; la méthode utilisée est basée sur l'emploi simultané de l'électrolyse, du spectrographe et du microphotomètre enregistreur.

la méthode que nous avons employée dans nos recherches, par le procédé d'entraînement de l'or établi par Jolibois et Bossuet [19], en vue de la recherche qualitative.

Comme adsorbant, nous nous sommes adressé au mercure, puisque l'on sait que le sulfure de mercure est entièrement volatil sous l'influence de la chaleur, et qu'il peut par conséquent être facilement éliminé en vue du dosage ultérieur de l'or.

Nous avons essayé tout d'abord le bichlorure de mercure (comme Jolibois et Bossuet), mais il a dû être abandonné, parce qu'il contient toujours des traces d'impuretés qui provoquaient des résultats trop élevés.

Nous avons utilisé une solution de nitrate de mercure, que nous avons préparée nous-même à partir du métal, qui est exempte d'impuretés et qui contient 5 mg. de mercure par cm^3 .

Technique. — La technique de micro-dosage suivante a été établie :

100 cm^3 d'une solution neutre renfermant le sel d'or très étendu, contenus dans une fiole conique de 150 cm^3 environ, sont additionnés de 5 cm^3 . de la solution de nitrate de mercure et de 5 à 7 cm^3 d'acide chlorhydrique, puis portés à l'ébullition. En précipitant l'ensemble par l'hydrogène sulfuré pendant 20 minutes, on entraîne dans le dépôt de sulfure de mercure la totalité de l'or de la solution. On bouche bien la fiole qui est laissée ainsi pendant 24 heures.

Au bout de ce temps, le précipité, constitué par les sulfures de mercure et d'or, est entièrement déposé au fond du vase et surmonté d'un liquide incolore et limpide qu'il est aisé de siphoner en majeure partie sans entraîner le dépôt.

Le précipité doit alors être séparé du liquide restant, par filtration sur un filtre dit sans cendres de 7 cm. de diamètre. Le poids de cendres d'un pareil filtre est considéré à peu près négligeable dans l'analyse chimique courante.

Il n'en est pas de même dans la microanalyse et il faut en tenir compte.

Nous nous sommes assuré que le poids des cendres des filtres d'un même paquet est assez voisin pour que le témoin puisse être considéré comme valable : le poids obtenu pour 4 filtres expérimentés a été compris entre 0 mg. 16 et 0 mg. 18. Nous considérons donc le témoin comme égal à 0 mg. 17, et c'est ce poids que nous défalquons dans nos dosages, du poids trouvé après incinération. L'erreur introduite ainsi est de l'ordre du centième de milligramme.

Après la filtration, le précipité est lavé plusieurs fois à l'eau distillée, enfin essoré en le laissant traverser par le courant d'air produit par l'aspiration de la trompe.

Le précipité ainsi obtenu est incinéré dans un creuset d'or taré, en chauffant avec un bec Bunsen réglé de sorte que la flamme ne soit pas éclairante, et ne présente pas de cône bleu.

Sous l'influence de la chaleur, le sulfure de mercure se sublime et le sulfure d'or laisse un résidu d'or pur.

Après une calcination de cinq minutes et après complet refroidissement, le creuset d'or est pesé au centième de mg. près à l'aide de la microbalance de P. Bunge.

Nous avons voulu apprécier les limites de sensibilité que comportait notre technique.

Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Etat de l'or	Or contenu dans la prise d'essai en mg.	Or trouvé expérimentalement en mg.
Solution de chlorure d'or	1,10	1,07
—	1,00	0,98
—	0,50	0,47
—	0,35	0,33
—	0,25	0,24
—	0,10	0,09
—	0,10	0,08

Ces résultats nous montrent que cette technique permet un dosage suffisamment précis des quantités d'or de l'ordre du dixième de milligramme.

Au-dessous du dixième de mg., cette méthode gravimétrique ne permet pas d'obtenir de résultats utilisables. Nous employons alors la méthode spectrographique qui permet de connaître l'ordre de grandeur de la quantité d'or d'après la limite d'apparition des raies ultimes, en opérant à des dilutions progressives. D'après nos essais, et dans les conditions où nous pratiquons l'électrolyse, cette limite est de l'ordre de 5 à 10 millièmes de milligramme.

Les quantités plus faibles d'or peuvent avoir un intérêt en chimie biologique, ou pour la toxicologie de très petits animaux, elles n'en présentent pas dans les recherches de toxicologie expérimentale telles que nous les avons envisagées au cours de ce travail.

CHAPITRE SIXIÈME

ÉTUDE DE L'ENTRAÎNEMENT DE L'OR AU COURS DE LA DESTRUCTION DE LA MATIÈRE ORGANIQUE

Étant en possession d'une technique suffisamment sensible de recherche qualitative de l'or, nous l'avons appliquée à la vérification de la validité de la méthode de destruction nitro-sulfo-perchlorique [26].

Le problème qu'il importe de résoudre est le suivant : l'or est-il ou non entraîné d'une façon sensible au cours de l'opération, et par suite se retrouve-t-il intégralement dans le résidu de la destruction ?

Nous avons donc à effectuer la recherche de l'or dans le liquide provenant de la condensation des vapeurs émises au cours de l'attaque nitro-sulfo-perchlorique d'organes animaux additionnés de quantités variables d'un sel d'or.

Il fallait au préalable vérifier que la concentration que nous faisons subir au distillat avant de le soumettre à l'électrolyse n'occasionne pas de pertes d'or.

Nous nous sommes servi pour cela de distillats provenant de l'attaque nitro-sulfo-perchlorique de foie de bœuf.

Ce liquide est nécessairement exempt d'or puisqu'il ne semble pas que la substance vivante contienne cet élément à l'état normal (G. Bertrand [4]).

Nous lui avons ajouté des quantités variables d'or sous forme d'acide chloraurique et nous avons soumis la liqueur additionnée du quart de son volume d'acide nitrique (densité 1,39) à la concentration au bain-marie.

La liqueur réduite de 200 à 5 ou 7 cm³. est transvasée dans le creuset de platine servant d'anode, étendue de 3 volumes d'eau et soumise à l'électrolyse sous 4 volts en employant comme cathode un fil de cuivre émaillé. Au bout de deux heures, le dépôt peut être considéré comme total. On fait alors éclater des étincelles de haute fréquence entre la cathode d'électrolyse et une électrode, en photographiant, au moyen du spectrographe de Féry, le spectre de l'étincelle obtenue.

Nous avons effectué deux séries d'expériences parallèles en employant 20 et 10 γ d'or.

Ces expériences nous ont démontré que les résultats obtenus sont identiques, que l'acide chloraurique ait été ajouté avant la concentration au bain-marie ou qu'il ait été ajouté après.

Nous admettons par conséquent que cette concentration ne donne lieu à aucune perte appréciable d'or et que le distillat de la destruction nitro-sulfo-perchlorique peut être étudié de cette façon.

* * *

Nous avons alors effectué une série d'expériences afin de déterminer quel est l'ordre de grandeur de la quantité d'or qui est entraînée au cours de la destruction. Dans ces expériences, 200 g. de foie de bœuf ont été additionnés de quantités croissantes d'or sous forme d'acide chloraurique. La destruction a été effectuée d'après la technique habituelle et les distillats ont été recueillis.

Avec 0,1 mg. d'or et en effectuant la recherche sur la totalité du distillat, les raies de l'or n'ont pu être discernées sur le cliché.

Avec 1 mg., on a pu observer les raies ultimes de l'or à la limite de sensibilité de leur observation, c'est-à-dire qu'il a passé une quantité d'or de l'ordre de 5 à 10 γ .

En employant 10 mg. d'or, il passe dans le distillat une

quantité suffisante de cet élément pour que la recherche spectrographique soit fortement positive sur la sixième partie du distillat. La quantité d'or entraînée paraît être dans ce cas de l'ordre du dixième de mg.

Dans une dernière expérience, nous avons employé 50 mg. d'or et nous avons recueilli séparément le liquide résultant de la première phase de l'opération : phase nitrique, et le liquide résultant de la deuxième phase : phase nitro-perchlorique. En effectuant la recherche sur la dixième partie de chacun de ces deux distillats, les raies ultimes de l'or ont été observées avec beaucoup de netteté dans un cas comme dans l'autre, et d'une façon peut-être un peu plus intense sur le premier liquide que sur le second. Il résulte de cette expérience que l'entraînement d'or n'a pas lieu seulement lorsqu'on emploie cette nouvelle technique et que l'on doit toujours se préoccuper de la récupération des traces d'éléments métalliques entraînés.

Pour mieux nous rendre compte des circonstances de l'entraînement d'or au cours d'une attaque sulfo-nitrique, nous avons effectué la destruction de 200 g. de foie d'après la méthode de Meillère en nous servant de l'appareil destiné à la destruction nitro-sulfo-perchlorique. Nous avons recueilli séparément un premier distillat de 220 cm³. correspondant à la première phase de l'opération (phase de concentration en présence d'acide sulfurique et d'un peu d'acide nitrique) et, d'autre part, le distillat résultant de l'attaque nitrique proprement dite où l'acide nitrique est ajouté goutte à goutte dans la liqueur sulfurique fortement concentrée ; le volume de ce distillat est de 240 cm³. En effectuant l'électrolyse puis la recherche spectrographique sur la dixième partie de chacun de ces deux distillats, on observe faiblement les raies caractéristiques de l'or dans le premier cas, et très-fortement dans le second. Par conséquent, c'est tout au long de l'opération que se fait l'entraînement de l'or mais plus particulièrement au moment de l'attaque la plus

vive et bien que toute trace de chlore ait à ce moment disparu. Les liquides restant, réunis et soumis à une seconde distillation dans le même appareil, ont donné lieu à la formation d'un second distillat d'un volume de 350 cm³. qui a été concentré et sur lequel a été faite l'électrolyse puis la recherche spectrographique de l'or. L'or n'a pas été trouvé dans ce liquide de redistillation.

Nous avons alors effectué la destruction nitro-sulfo-perchlorique de 200 g. de foie additionnés de 50 mg. d'or sous la forme d'acide chloraurique. Les 400 cm³. de distillat obtenus ont été versés dans le ballon laboratoire par l'intermédiaire de l'ampoule à robinet. La redistillation a été effectuée sans précaution spéciale (durée : 20 minutes) : 400 cm³. environ de liquide ont été recueillis. La moitié de ce redistillat a été évaporée au bain-marie, puis soumise à la recherche de l'or. Les raies ultimes de l'or n'ont pu être observées sur le cliché obtenu, c'est-à-dire que l'entraînement de l'or n'a pas été supérieur à 0,01 mg. environ.

Dans ces conditions, on peut considérer la méthode nitro sulfo-perchlorique comme utilisable pour la recherche toxicologique de l'or, à condition de condenser les vapeurs émises et de les soumettre à une redistillation dans le ballon qui a servi à l'attaque.

A titre de vérification, nous avons ainsi dosé l'or que l'on pouvait retrouver dans trois opérations où 200 g. de foie avaient été soumis à la destruction nitro-sulfo-perchlorique, en redistillant le distillat, après addition respectivement de : 0,1 mg., 1 mg. et 10 mg. d'or.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

1. — 0 mg. 07 au lieu de 0 mg. 10.
2. — 0 mg. 96 au lieu de 1 mg.
3. — 9 mg. 92 au lieu de 10 mg.

CONCLUSIONS. — La destruction des matières organiques par la méthode nitro-sulfurique, comme par la méthode nitro-sulfo-perchlorique, donne lieu à un entraînement d'or.

En condensant les vapeurs émises, en transvasant le liquide obtenu dans le ballon-laboratoire et en le redistillant, les pertes d'or deviennent assez faibles pour que l'or ne puisse être qualitativement trouvé dans le liquide de redistillation et pour qu'il puisse être quantitativement retrouvé, aux erreurs d'expérience près, dans le produit de destruction.

CHAPITRE SEPTIÈME

TECHNIQUE DE RECHERCHE ET DE DOSAGE TOXICOLOGIQUES DE L'OR (1)

Nous nous sommes efforcé de rendre les méthodes que nous venons d'exposer, applicables à la recherche et au dosage toxicologiques de l'or après destruction des matières organiques par la méthode perchlorique.

Dans ce chapitre, nous décrivons les opérations telles que nous les avons effectuées au cours de nos recherches de toxicologie expérimentale.

Recherche toxicologique de l'or.

En raison de la vivacité avec laquelle se produit quelquefois l'oxydation nitro-perchlorique, ou plutôt la phase perchlorique de cette oxydation, nous n'avons employé cette méthode à la recherche toxicologique de l'or que sur des quantités de substance organique ne dépassant pas 5 grammes. Ainsi, nous l'avons employée pour les organes suivants : rate, thyroïde, vésicule biliaire, capsules sur-rénales, etc., de cobaye et de lapin.

TECHNIQUE NITRO-PERCHLORIQUE. — Introduire 4 grammes

1. On ne trouvera, dans ce chapitre, que la répétition souvent textuelle de ce qui a déjà été exposé dans les chapitres précédents. Dans un but pratique, nous croyons cependant utile de décrire d'un bout à l'autre la technique à suivre, débarrassée de toute discussion et de la bibliographie.

de substance dans un ballon en Pyrex à fond rond de 50 cm³. environ, contenant 10 cm³. d'acide nitrique (*d.* = 1,39).

L'attaque s'amorce généralement à froid, mais on peut chauffer sans crainte, en veillant à ce que la mousse qui se forme avec certaines substances, ne soit pas trop abondante et ne risque pas de déborder. Une fois la mousse tombée, le chauffage peut être accéléré sans inconvénient. Dans cette première phase de l'oxydation, il s'échappe d'abondantes vapeurs nitreuses. L'eau de constitution de l'organe et une partie de l'excès d'acide nitrique distillent, cependant que la solubilisation de la matière organique s'effectue.

On poursuit l'ébullition de façon à compléter l'attaque nitrique et à concentrer le milieu. Lorsque le volume est d'environ 3 ou 4 cm³., le chauffage est interrompu et on introduit 15 cm³. d'un mélange nitro-perchlorique constitué par 2 volumes d'acide perchlorique (*d.* 1,61) pour 1 volume d'acide nitrique (*d.* 1,39). Cette addition provoque une véritable effervescence avec intense élimination de vapeurs nitreuses. Le chauffage est ensuite repris et la liqueur se concentre ; de jaune-orangé qu'elle était, elle devient progressivement brune, puis noire. La température s'élève progressivement aussi et, lorsqu'elle atteint 170-180°, l'attaque perchlorique se déclanche. Le début de cette attaque se manifeste par une effervescence localisée à la surface de la liqueur.

L'attaque est en général vive et très rapide, et il faut cesser le chauffage dès son début.

Lorsque l'attaque spontanée est calmée, c'est-à-dire au bout d'une minute ou deux, le chauffage est repris et poursuivi jusqu'à la fin de l'opération sans inconvénients et sans qu'il soit besoin de précautions spéciales.

La liqueur se décolore progressivement jusqu'à atteindre une teinte jaune-citron ; en ajoutant quelques gouttes d'acide nitrique après refroidissement partiel, on obtient

une décoloration totale, qui marque le terme de l'opération.

On concentre le liquide jusqu'à 3 à 4 cm³. parce qu'un gros excès serait gênant pour la recherche ultérieure.

Comme dans ce cas, nous avons fait la destruction d'un petit organe qui, en général, contient très peu d'or, nous nous contentons de faire une recherche spectrographique de l'or qui nous donnera des renseignements qualitatifs, pouvant être traduits d'une façon grossièrement quantitative.

RECHERCHE SPECTROGRAPHIQUE. — La liqueur ainsi réduite est transvasée dans le creuset de platine servant d'anode et elle est étendue de 3 volumes d'eau, en lavant la fiole dans laquelle a été faite la destruction.

Comme cathode, on utilise un fil de cuivre émaillé de 1 mm. de diamètre. On met à nu l'une des extrémités afin d'assurer le contact avec le fil amenant le courant et on sectionne l'autre extrémité avec des pinces. C'est sur la tranche ainsi mise à nu et décapée à l'acide nitrique, que se produit le dépôt électrolytique.

Cette cathode plonge presque jusqu'au fond de la solution à électrolyser qui se trouve dans le creuset de platine. La partie du fil située dans le liquide est isolée par le vernis, seule la tranche sur laquelle s'effectue le dépôt électrolytique reste à nu.

Les fils servant à amener le courant sont en cuivre isolé et la liaison avec les électrodes se fait par contact direct.

La différence de potentiel appliquée aux électrodes est de près de 4 volts; elle est fournie par une batterie de deux accumulateurs; l'intensité du courant est d'environ 0,10 amp.

L'électrolyse dure deux heures, en opérant sans chauffage.

Avec la cathode ayant servi à l'électrolyse comme électrode, on produit une série d'étincelles de haute fréquence au moyen de l'éclateur de Beaudoin alimenté par du cou-

rant alternatif de 50 périodes, la différence de potentiel aux bornes du primaire étant de 110 volts.

Le spectrographe utilisé est l'appareil de Féry et la largeur de la fente est réglée à 4/100 de mm.

Le temps de pose est de 10 secondes.

On utilise des plaques Lumière « Sigma » en verre extramince.

Comme l'appareil Féry permet de superposer exactement une série de spectres sur la même plaque, on photographie quatre spectres :

Le premier en faisant jaillir l'étincelle entre deux fils de cuivre analogues à celui qui a servi pour l'électrolyse.

Le deuxième spectre est obtenu avec une cathode ayant servi à l'électrolyse d'un bain contenant 10 γ d'or. On substitue cette nouvelle électrode à l'un des fils ayant servi pour le premier spectre, sans toucher à l'autre. L'étincelle jaillit donc à la même place.

Le troisième spectre est le spectre à étudier.

Le quatrième enfin est celui de l'or pur obtenu au moyen de deux tiges d'or fin.

Pour le développement de l'image, on emploie comme révélateur le mélange métol-hydroquinone.

On plonge le cliché un quart d'heure dans le révélateur après avoir d'abord étendu celui-ci de 2 volumes d'eau. Au bout de ce temps on lave le cliché avec de l'eau et on le plonge pendant un autre quart d'heure dans une solution de thiosulfate de sodium à 25 p. 100. Puis le cliché est exposé dans un courant d'eau pour le laver.

Le problème qui se pose alors est de rechercher la présence ou l'absence des « raies ultimes de l'or ».

Il faut examiner les raies ultimes de l'or de longueur d'onde 2676,1 et 2428,1 Å qui sont situées dans la région du spectre la plus favorable.

Pratiquement l'observation se fait en recherchant dans le

prolongement des raies ultimes du spectre de l'or pur la présence ou l'absence des mêmes raies dans le spectre immédiatement voisin. Lorsque cette opération est exécutée en vue d'une comparaison de l'intensité des raies avec celles du spectre obtenu avec 10 γ d'or, on se sert généralement d'une loupe, ce qui permet un repérage et une comparaison plus exacts.

Dosage toxicologique de l'or.

En vue du dosage de l'or dans les organes volumineux, il faut employer la méthode nitro-sulfo-perchlorique pour détruire les matières organiques.

TECHNIQUE NITRO-SULFO-PERCHLORIQUE. — 200 gr. du tissu convenablement divisé sont introduits dans le ballon en Pyrex à fond rond de 1.500 cm³. de l'appareil de Kahane et additionnés de 80 cm³. d'acide nitrique (d. = 1,39), plus 20 cm³. d'acide sulfurique (d. 1,81). Il se forme, dès le début du chauffage, une mousse plus ou moins importante. Le chauffage, effectué à travers une toile métallique, est mené d'une façon aussi énergique que l'encombrement de cette mousse le permet. D'abord, il se produit une attaque nitrique avec dégagement d'abondantes vapeurs nitreuses. Lorsque la mousse est tombée, l'ébullition devient régulière. Les vapeurs émises se décolorent progressivement et sont condensées à l'aide du réfrigérant de l'appareil. La substance traitée se trouve désagrégée, à l'exception d'une couche surnageante de matières grasses.

Il est bon d'éviter que le milieu ne devienne réducteur, aussi ajoute-t-on continuellement de l'acide nitrique goutte à goutte, durant la phase de concentration de la liqueur sulfurique. Cet acide nitrique oxyde efficacement une partie de la substance à détruire passée en solution, et l'oxydation perchlorique ultérieure s'en trouve grandement facilitée.

La température d'ébullition s'élève au fur et à mesure de la concentration, et, lorsqu'elle atteint 170° environ, l'addition d'acide nitrique pur est remplacée par celle d'un mélange nitro-perchlorique constitué par 2 volumes d'acide perchlorique (d. = 1,61) pour 1 volume d'acide nitrique (d. = 1,39).

Ce mélange, introduit goutte à goutte à une cadence assez précipitée, réagit au fur et à mesure de son introduction. On constate une élimination plus intense de vapeurs plus épaisses qui témoigne de l'entrée de l'acide perchlorique en réaction.

En raison de la chaleur dégagée par la réaction, il suffit d'un chauffage très modéré pour entretenir la phase perchlorique de la destruction.

L'approche de la fin de l'opération est marquée par la décoloration progressive de la liqueur. Il est avantageux de pousser à ce moment assez vivement le chauffage, de façon à réaliser la décoloration aussi rapidement et aussi économiquement que possible.

Le distillat obtenu, c'est-à-dire le liquide résultant de la condensation des vapeurs émises durant la réaction, est versé dans le ballon-laboratoire, à l'aide de l'ampoule à robinet de l'appareil. On fait ensuite une redistillation et on récupère ainsi les petites quantités d'or qui ont été entraînées au cours de la destruction proprement dite.

A la fin de cette opération, il reste 16 à 17 cm³. d'une liqueur sulfurique parfaitement incolore.

DOSAGE DE L'OR. — Le résidu de l'attaque qui est formé uniquement d'acide sulfurique renfermant les éléments fixes du tissu, est divisé en deux : une partie formée des trois quarts de la quantité totale sert pour le dosage gravimétrique ; l'autre qui représente le quart du liquide primitif, va servir à la recherche spectrographique. Cette recherche s'imposera chaque fois que l'organe contient une quantité

d'or inférieure à la sensibilité du micro-dosage, c'est-à-dire inférieure au dixième de milligramme.

La liqueur destinée au dosage est étendue de 15 ou 20 volumes d'eau, de manière que l'acidité soit de 5 à 7 pour 100. Cette dissolution est additionnée de 5 p. 100 de son volume d'une solution de nitrate de mercure, exempte d'impuretés fixes et qui contient 5 mg. de mercure par cm³, puis elle est portée à l'ébullition.

On précipite l'ensemble par l'hydrogène sulfuré pendant 20 minutes, en entraînant dans le dépôt de sulfure de mercure la totalité de l'or de la solution. On bouche bien la fiole qui est abandonnée ainsi pendant 24 heures.

Au bout de ce temps, le précipité constitué par les sulfures de mercure et d'or, est entièrement déposé au fond du vase et surmonté d'un liquide incolore et limpide qu'il est aisé de siphoner en majeure partie sans entraîner le dépôt.

La filtration se fait sur un filtre dit sans cendre de 7 cm. de diamètre.

Le poids de cendres d'un pareil filtre est considéré à peu près négligeable dans l'analyse chimique courante. Il n'en est pas de même dans la micro-analyse et il faut en tenir compte. Il faut donc vérifier le poids des cendres des filtres utilisés qu'il faut défalquer du poids trouvé après incinération. L'erreur introduite ainsi du fait des variations individuelles du poids de cendres des filtres est de l'ordre du centième de milligramme.

Après la filtration, le précipité est lavé plusieurs fois à l'eau distillée puis à l'acide nitrique à 10 p. 100, pour dissoudre le sulfure de cuivre qui aurait pu être précipité à partir du cuivre provenant de l'organe détruit.

Le filtre contenant le précipité est ensuite incinéré dans un creuset d'or taré, en chauffant avec un bec Bunsen réglé de sorte que la flamme ne soit pas éclairante et ne présente pas de cône bleu,

Sous l'influence de la chaleur, le sulfure de mercure se sublime et le sulfure d'or laisse un résidu d'or pur.

Après une calcination de cinq minutes et après complet refroidissement, le creuset d'or est pesé au centième de milligramme près, à l'aide de la micro-balance de P. Bunge.

Du poids trouvé, on défalque le poids de cendres du filtre et on calcule le poids d'or de l'organe total.

CHAPITRE HUITIÈME

RECHERCHES DE TOXICOLOGIE ANIMALE

Nous avons réalisé sur des animaux de laboratoire des intoxications aiguës, des intoxications lentes et des intoxications progressives.

Intoxications aiguës.

Chez un premier animal, une lapine pesant 2350 g., nous avons d'abord cherché à réaliser l'intoxication aiguë par la crysalbine.

Nous avons injecté au niveau de la veine marginale de l'oreille, 0,10 g. de crysalbine. Immédiatement après l'injection, nous avons observé : une paralysie du train postérieur et l'émission des matières fécales.

Progressivement, la lapine a semblé revenir à un état normal.

Après 15 minutes, une nouvelle injection de 0, 10 g. de crysalbine provoque une phase de polypnée durant environ 20 secondes, suivie du ralentissement de la respiration.

Contrairement à nos prévisions, l'animal n'est pas mort, et nous avons pratiqué le lendemain, une nouvelle injection d'une dose massive de 0,20 g. de crysalbine.

Nous observons alors la paralysie des 4 pattes, des mouvements convulsifs suivis de la prostration de l'animal, puis la mort au bout de 10 minutes à la suite de mouvements convulsifs généralisés.

La quantité totale injectée a donc été de 0,40 g. de crysalbine, soit 0,148 g. d'or,

Le tableau I indique la répartition de l'or dans les organes de ce premier animal.

TABLEAU I

Organes prélevés	Poids de l'organe en grains	Or trouvé en milligrammes	Or en mgr. pour 100 gr. d'organe
Foie.....	115	13,60	11,82
Poumons.....	24	0,71	2,95
Reins.....	21	11,50	54,75
Cœur.....	12,50	0,58	4,64
Cerveille.....	10,50	0,80	7,61
Vessie avec l'urine con- tenue.....	8,50	0,43	5,05
Rate	2,40	0,035	1,37
Vésicule biliaire avec bile.	1,20	0,01	0,83
Capsules surrénales.....	1,50	0,02	1,33
Thyroïde.....	1	0,005	0,50
Ovaires.....	3,50	0,005	0,14

Chez un deuxième animal (cobaye) pesant 390 g. nous avons injecté dans le péritoine l'après-midi, à 18 heures, 0,20 g. d'allocrysine Lumière, soit 0,094 g. d'or. L'animal n'est pas mort immédiatement, mais au cours de la nuit suivante.

Le tableau II indique la répartition de l'or dans ses organes.

TABLEAU II

Organes prélevés	Poids de l'organe en milligramme	Or trouvé en milligrammes	Or en mgr. pour 100 gr. d'organe
Foie	18,60	4,14	22,25
Poumons.....	5,60	1,07	19,10
Reins.....	4,50	1,26	28,00
Cœur	1,50	0,23	15,33
Cerveille.....	3,20	0,17	5,31
Vessie avec l'urine conte- nue	1,00	0,015	1,50
Rate	0,40	0,025	6,25
Capsules surrénales.....	0,30	0,01	3,33

Intoxications lentes.

Nous avons ensuite pratiqué chez deux lapins des injections par voie intra-musculaire avec une solution de chlorure d'or à 0,5 p. 100 Au.

Chez le premier lapin pesant 1.480 grammes, nous avons injecté dans la cuisse droite 5 cm³ de chlorure d'or, soit 2,5 cg. d'or.

Au bout de 3 jours, on a observé la paralysie du train postérieur, une plaie suintante au lieu de l'injection.

Au bout de 10 jours de prostration, l'animal est mort.

Le tableau III indique la répartition de l'or dans ses organes.

TABLEAU III

Organes prélevés	Poids de l'organe en grammes	Or trouvé en milligrammes	Or, en mgr. pour 100 gr. d'organe
Foie	80	3,15	3,93
Poumons	15	0,77	5,13
Reins	18	0,68	3,77
Cœur	12	0,08	0,66
Cerveau	7,50	0,065	0,86
Vessie avec l'urine contenue.	23	0,44	1,91
Rate	1	0,010	1,00
Cuisse gauche	58	1,27	2,18
Cuisse droite (avec inj.)	60	2,15	3,58
Capsules surrénales	0,50	0,01	2,00
Poils	10	absence	0

Chez le deuxième lapin pesant 1.950 grammes, nous avons injecté dans la cuisse gauche la même dose de chlorure d'or, soit 2,5 cg. d'or.

Après 3 jours, on observe autour du siège de l'injection une induration étendue.

La prostration intervient au bout de quatre jours, et au bout de 8 jours, la paralysie du membre traité.

L'animal meurt le douzième jour.

Le tableau IV indique la répartition de l'or dans ses organes.

TABEAU IV

Organes prélevés	Poids de l'organe en grammes	Or trouvé en milligrammes	Or en mgr. pour 100 gr. d'organe
Foie	90	2,63	2,92
Poumons	23	0,73	3,17
Reins	2)	0,89	4,45
Cœur	15	0,09	0,60
Cervelle	10	0,30	3,00
Rate	0,80	0,01	1,25
Cuisse gauche (avec inject.)	100	6,38	6,38
Poils	15	absence	0
Vésicule biliaire avec bile..	2,50	0,02	0,80
Thyroïde	0,50	absence	0
Capsules surrénales	0,75	0,015	2,00

Chez un cobaye pesant 530 grammes, nous pratiquons une injection intra-péritonéale de 0 g. 20 d'allocrysine, soit 0,094 g. d'or.

L'animal est sacrifié au bout de 40 heures. Du sang est prélevé par ponction cardiaque. Le tableau V indique la répartition de l'or dans ses organes.

TABLEAU V

Organes prélevés	Poids de l'organe en grammes	Or trouvé en milligrammes	Or, en mgr. pour 100 gr. d'organe
Foie.....	23	0,92	4,00
Poumons.....	3,60	0,09	2 50
Reins.....	4,50	0,28	6,22
Cœur.....	2,20	0,04	1,81
Cerveau.....	3,50	0,06	1,71
Rate.....	0,50	0,015	3,00
Capsules surrénales.....	0,60	0,01	1,66
Poils.....	7 50	absence	0
Vésicule biliaires avec bile.....	0,30	0,01	3,33
Thyroïde.....	0,15	0 005	3,33
Sang total.....	7,80	0,08	1,02
Trompes et ovaires.....	1,50	absence	0
Vessie urinaire vidée.....	0,80	0,020	2,50

Intoxications progressives.

Chez deux autres lapins, nous avons cherché à produire une intoxication progressive en pratiquant des injections à une et deux jours d'intervalle.

Chez le premier lapin du poids de 2.600 grammes, nous avons pratiqué tous les jours une injection intraveineuse de 0,05 g. de thiosulfate double d'or et de sodium (crysalbine) au niveau de la veine marginale de l'oreille.

Lors de la première injection, on note une polypnée rapidement disparue.

Au bout de six jours, nous voyons apparaître une hyperhémie nette au niveau de la muqueuse sous palpébrale.

La dose totale injectée a été de 0,80 g de crysalbine, soit 0,296 g. d'or. A la fin de cette série, le poids de l'animal a augmenté de 240 grammes.

Il est sacrifié 48 heures après la seizième injection. Le tableau VI indique la répartition de l'or dans ses organes.

TABLEAU VI

Organes prélevés	Poids de l'organe en grammes.	Or trouvé en milligrammes	Or en mgr. pour 100 gr. d'organe
Foie	96	9,08	9,45
Poumons	22	1,48	6,72
Reins	20	2,52	12,60
Cœur	14,50	1,23	8,48
Cervelle	7,00	0,35	5,00
Rate	2,50	0,045	1,80
Capsules surrénales...	0,80	0,015	1,87
Poils	9	absence	0
Vessie avec l'urine....	16,50	0,53	3,31
Sang (plasma)	32,40	0,45	1,38
Sang (glob. rouges)....	15	absence	0

Chez le second lapin, nous avons pratiqué des injections de 0,05 g. de crysalbine, tous les deux jours.

La dose totale injectée a été de 0,70 g. de crysalbine, soit 0,259 g. d'or.

Le poids de l'animal, qui était au début de 3.310 g. a augmenté de 375 g. Il est sacrifié 48 heures après la dernière injection. Le tableau VII indique la répartition de l'or dans ses organes.

TABLEAU VII

Organes prélevés	Poids de l'organe en grammes	Or trouvé en milligrammes	Or en mgr. pour 100 gr. d'organe
Foie	120	7,76	6,46
Poumons	11,50	0,78	6,78
Reins	18	3,28	18,22
Cœur	10	0,91	9,10
Cervelle	10,10	0,61	6,03
Rate	4	0,16	4,00
Capsules surrénales...	0,40	0,01	2,50
Poils	11	absence	0
Vessie avec l'urine con- tenue	14,70	2,03	13,80
Sang (plasma)	48	0,71	1,47
Sang (glob. rouges)....	28	absence	0
Vésicule biliaire avec bile	0,50	0,015	3,00

CHAPITRE NEUVIÈME

RECHERCHES DE TOXICOLOGIE HUMAINE

Des recherches concernant la répartition de l'or dans les organes de tuberculeux ayant été traités par la chrysothérapie figurent dans la thèse de Demonfaucon [11]. On trouvera dans cet ouvrage un bon résumé de l'importante littérature danoise, concernant l'absorption et l'élimination de l'or médicamenteux.

Les travaux de Sv. Lomholdt montrent que chez l'homme l'élimination se fait, pour les deux tiers, par l'urine et pour un tiers par les fèces.

Cluskey conclut, d'après ses recherches, que 30 minutes après l'injection, l'or commence à s'éliminer par les urines. L'élimination est très intense le premier jour et surtout dans les premières heures.

Les remarquables travaux de Harold Hansborg montrent que l'élimination est assez variable suivant le mode de traitement et suivant les sujets. En particulier, affirme-t-il, cette élimination est très lente. En effet, plusieurs mois après la dernière injection, il a pu déceler de l'or dans l'urine de certains de ses malades.

Frandsen en étudiant l'élimination, conclut que les sujets sains retiennent moins d'or que les phthisiques. D'où l'hypothèse émise que l'or doit se fixer surtout sur les organes tuberculeux.

Coquoin [8] a décelé des traces d'or dans la salive.

Nous avons pratiqué des dosages sur les principaux organes de deux cadavres de tuberculeux traités par la crysalbine à l'Hôpital Ambroise-Paré,

Le premier est mort de tuberculose ulcéro-caséeuse et le deuxième de granulie, aucun d'eux n'ayant fait d'accidents imputables aux sels d'or.

Nous donnons ci-dessous les résultats des dosages.

Premier cadavre.

La dose totale reçue a été de un gramme.

TABLEAU VIII

Organes prélevés	Poids de l'organe en grammes	Or trouvé en milligrammes	Or en mgr. pour 100 gr. d'organe
Foie.....	1920	62,40	3,25
Reins.....	375	25,55	6,81
Poumons.....	2040	220,50	10,80
Cœur.....	360	3,15	0,87
Pancréas.....	80	1,41	1,76
Vésicule biliaire avec bile	25	1,34	5,36

Deuxième cadavre.

La dose totale reçue a été de 2,60 gramme.

TABLEAU IX

Organes prélevés	Poids de l'organe en grammes	Or trouvé en milligrammes	Or en mgr. pour 100 gr. d'organe
Foie	1620	69,60	4,29
Reins.....	385	47,40	12,31
Poumons.....	2670	395,10	14,79
Cœur.....	370	10,15	2,74
Pancréas.....	115	2,58	2,24
Rate	215	4,25	1,97
Vésicule biliaire avec bile	25	1,93	7,72
Capsules surrénales....	17	1,03	6,05

CONCLUSIONS

I. — La méthode perchlorique de Kahane aboutit à la solubilisation et à la destruction intégrales de la matière organique. On peut éviter ainsi les opérations préliminaires au dosage, séparation, filtration et lavage, et on peut doser directement l'élément intéressant dans le liquide de destruction.

Cette méthode est rapide et lorsqu'on l'applique avec soin et prudence, elle est dépourvue de danger.

II. — L'étude des réactions qualitatives de l'or nous a montré :

- a) Que la réaction à la benzidine permet de déceler, dans les conditions de la pratique toxicologique, jusqu'à 30 γ d'or ;
- b) Que par la méthode spectrographique appliquée dans les conditions de la pratique toxicologique, après électrolyse du liquide de destruction, on peut observer les « raies ultimes de l'or » à la limite de sensibilité de leur apparition jusqu'au voisinage de 5 γ d'or.

La méthode chimique ne présentant pas d'autres avantages sur la méthode spectrographique, dont la sensibilité est plus grande et la spécificité absolue, qu'une certaine rapidité, nous avons utilisé d'une façon courante la méthode spectrographique seule.

III. — Nous avons établi une technique gravimétrique suffisamment précise de dosage de l'or dans les tissus, après destruction perchlorique.

Cette méthode est basée sur l'entraînement de sulfure d'or par le sulfure de mercure.

Le sulfure de mercure étant entièrement volatil sous l'influence de la chaleur, le dosage se fait par simple pesée du résidu d'or.

IV. — La destruction des matières organiques par la méthode nitro-sulfo-perchlorique donne lieu à un entraînement d'or.

Il en est de même pour la méthode nitro-sulfurique.

En condensant les vapeurs émises, en transvasant le liquide obtenu dans le ballon-laboratoire et en le redistillant, les pertes d'or deviennent assez faibles pour que l'or ne puisse être qualitativement trouvé dans le liquide de redistillation, et pour qu'il puisse être quantitativement retrouvé dans le produit de destruction.

V. — Nous avons apporté une contribution à l'étude de la localisation de l'or dans l'organisme.

Cette étude a été faite sur 7 animaux, 5 lapins et 2 cobayes, et sur les cadavres de 2 tuberculeux, morts des suites de leur maladie après avoir subi des injections de médicaments auriques.

En rapportant les résultats obtenus au poids de l'organe, nous avons observé que la répartition centésimale de l'or se fait d'une façon variable suivant les conditions de l'expérience.

La teneur centésimale du foie en or est très élevée chez les animaux intoxiqués d'une façon aiguë. Lorsque l'intoxication est lente et progressive, cette teneur est plus faible alors qu'elle croît pour les autres organes.

La teneur centésimale du rein en or est supérieure à celle

des autres organes, et même à celle du foie. Elle est très élevée pour l'intoxication aiguë.

La teneur centésimale du poumon en or est en général plus faible que celle du rein et du foie. Les individus tuberculeux présentent une exception, la localisation pulmonaire étant prépondérante chez eux.

La vésicule biliaire présente une teneur centésimale élevée en or. Peut-être l'élimination de l'or par la bile est-elle la cause de l'excrétion fécale signalée par divers auteurs.

L'or a été retrouvé d'une façon constante dans toutes les glandes endocrines soumises à l'analyse.

Le sang contient l'or uniquement dans son plasma. Les globules n'en renferment pas de traces caractérisables.

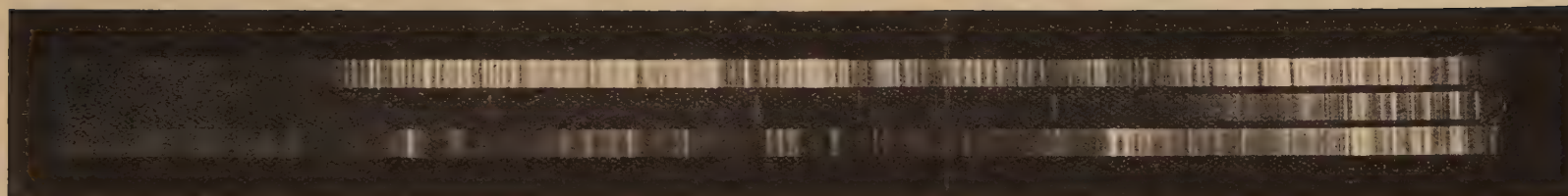
L'or n'a pas été trouvé dans les poils des animaux, même ayant subi l'intoxication lente.

Vu, bon à imprimer :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
RENÉ FABRE.

Vu : LE DOYEN DE LA FACULTÉ,
PAUL GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.

CLICHÉ N° 1

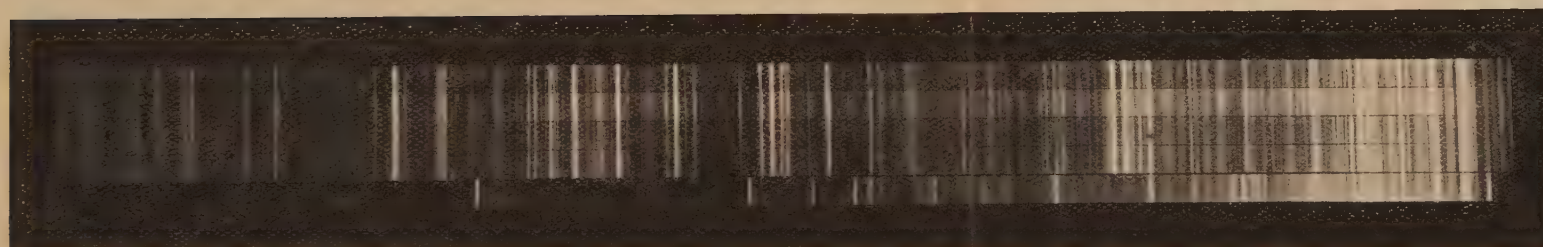


- Fer + Fer
- Or + Or
- Cu + Cu

↑
2428,1 Å

↑
2676,1 Å

CLICHÉ N° 2



- Cuivre + Cuivre
- » + 10 γ d'or
- » + poils
- » + glob. du sang
- Or + Or

↑
2428,1 Å

↑
2676,1 Å

BIBLIOGRAPHIE

1. AUGER (V.). — Principes de l'analyse chimique, 1931, p. 438-452.
2. BAYLE (E.), FABRE (R.) et GEORGE (H.). — Quelques applications de l'analyse spectrographique en chimie biologique (Bull. Soc. Ch. biol., 1927, **7**, p. 1168-1178).
3. BAYLE (E.) et AMY (L.). — Sur le dépôt électrolytique de traces métalliques et leur caractérisation par l'analyse spectrale (Bull. Soc. Chim. (4^e s.), 1928, **43**, p. 604-624).
4. BERTRAND (G.). — Peut-on compter l'or parmi les éléments de la matière vivante ? (Bull. Soc. Chim. (4^e s.), 1932, **51**, p. 564-568).
5. BOLL (M.) et LEROIDE (J.). — Précis d'analyse chimique, 1927, **2**, p. 433).
6. BERNARD (L.). — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or et de sodium (Paris Médical du 7 janvier 1933, p. 22-23).
7. COLÉ (H.). — L'hexaméthylène-tétramine, réactif dans l'analyse microchimique qualitative (Bull. Soc. Chim., 1924, **36**, p. 144).
8. COQUOIN (R.). — Recherche de l'or dans les milieux organiques (C. R. de la Soc. biol., 1925, **93**, p. 584).
9. DUFOUR, VACHON et BRUN. — Série récente d'accidents dûs à la chrysothérapie (Journal de Médecine de Lyon du 5 avril 1933, p. 224).
10. DENIGÈS (G.). — Précis de Chimie analytique, 1930, **1**, p. 839.
11. DEMONFAUCON (J.). — Contribution à l'étude de l'élimination et de l'absorption de Crysalbine. Thèse de doctorat en Pharmacie, Lyon, 1932.
12. FABRE (R.) et KAHANE (E.). — Application de la méthode de destruction nitro-sulfo-perchlorique des matières organiques dans les recherches de toxicologie et d'hygiène (Ann. Ch. Anal. (2^e s.), 1933, **15**, p. 49-56).

13. FRESSENIUS (C.). — Traité d'analyse chimique qualitative, 1922, 1, p. 207 et 403.
14. FONZES-DIACON. — Toxicologie, 1930, p. 70.
15. GRAMMONT (A.). — Méthodes pratiques d'analyse spectrale pour l'identification des éléments (Bull. Soc. Chim., 1923 (4^e s.), 33, p. 1693-1728).
16. GOUGEROT (H.). — Actualités dermatologiques (La Médecine, de février 1933, p. 30-31).
17. GONDET (H.). — Quelques méthodes pratiques actuellement employées en spectrographie industrielle (Revue des industries françaises de l'optique, nos 50, 51 et 52).
18. HOLZER (H.) et REIF (W.). — Réaction sensible de l'or avec le chlorhydrate d'alpha-naphtyl-amine (Zeit. Analyt. Chem. 1933, 92, nos 1-2, p. 12-15).
19. JOLIBOIS (P.) et BOSSUET (R.). — Recherche des traces d'or par spectrographie (Bull. Soc. Chim., 1925 (4^e s.), t. 37, p. 267).
20. JULLIARD (GERMAINE). — Contribution à l'étude pharmaco-dynamique des dérivés métalliques du thiopropanol sulfonate de sodium. Thèse de doctorat en Pharmacie, juin 1931.
21. KAHANE (E.). — Sur la possibilité de détruire des quantités importantes de matières organiques au moyen de l'acide perchlorique (Bull. Soc. Ch. biol., 1932, 14, p. 294-305).
22. KAHANE (E.). — Dosage du soufre dans le caoutchouc. Un nouveau mélange oxydant. (Caoutchouc et Guttapercha, 1927, 24, p. 13549).
23. KAHANE (E.). — Recherche et dosage de l'arsenic des matières organiques après destruction perchlorique (C. R. Ac. Sc., 1932, 195, p. 48).
24. KAHANE (E.). — Appareil pour l'étude de la destruction des matières organiques (Bull. Soc. Chim. (4^e s.), 1933, 53, p. 95-97).
25. KAHANE (E.) et DUMONT (Mlle). — Dosage du sodium dans les substances biologiques (Bull. Soc. Ch. biol., 1932, 14, p. 1257-1271).
26. KAHANE (E.) et STEFANESCO (V.) — Application de la méthode de destruction nitro-sulfo-perchlorique à l'étude toxicologique de l'or (Communication présentée à la séance de la Soc. Ch. biol. du 20 juin 1933).

27. KAHANE (E.) et BRARD (D.). — Application de la méthode nitro-sulfo-perchlorique à l'étude du chrome et du manganèse (Communication présentée à la séance de la Soc. Ch. biol. du 20 juin 1933).
28. LEMATTE, BOINOT et KAHANE. — Dosage des minéraux contenus dans les principaux organes utilisés en opothérapie (Journ. Pharm. et Chim., 1927, **5**, (8^e s.) p. 325 et 361).
29. LEMATTE, BOINOT et KAHANE. — Le dosage du soufre total des tissus et des aliments (C. R. Soc. biol., 1927, **24**, p. 13549).
30. LEMATTE, BOINOT, KAHANE et KAHANE (Mme). — Dosage de la silice dans les substances végétales (C. R. Ac. Sc., 1931, **192**, p. 1450).
31. LEBEAU et COURTOIS. — Traité de Pharmacie chimique, 1929, t. I, p. 382-385.
32. LEROUX et KUDELSKY (Mme). — Stomatite aurique (La Presse Médicale de janvier 1933, p. 197-198).
33. MEARS (B.) et HUSSEY (R.). — The use of perchloric acid as an aid to digestion in the Kjeldahl nitrogen determination (J. Ind. a. Ing. Chem., 1921, **13**, p. 1051).
34. MOREL (A.) et POLICARD (A.). — Techniques spectrographiques de microanalyse. Application à la détection histologique de certains éléments (Bull. Soc. Chim., 1932, (4^e s.) **51**, p. 1125-1131).
35. MOSER (L.) et NIESSNER (M.). — Emploi de l'acide hypophosphoreux en analyse gravimétrique (Bull. Soc. Chim., 1924, **36**, p. 906-907; Zeit. anal. Ch., **63**, p. 240-252, 1924).
36. MEILLÈRE (G.). — Application des réactions d'entraînement à la caractérisation et au dosage des corps contenus à l'état de traces dans un complexe. Recherche toxicologique du plomb (Ann. de Chim. analyt., 1915, p. 73).
37. NEREJKOVSKY (B.). — Méthode de microdosage colorimétrique de l'or (Communication présentée à la séance de la Soc. Ch. biol. du 20 juin 1933).
38. POLLARD (W.). — Emploi de l'orthotoluidine comme réactif colorimétrique de l'or (Ann. Ch. anal., 1919, p. 332; Chem. News, 1919, p. 162).
39. ROSE (A. R.). — A micro-method for determining nitrogen (Journ. of biol. Chem., 1925, **64**, p. 253).
40. SAUL (J. E.). — Réactions colorées avec les sels d'or (Ann. Ch. Anal., 1914, p. 117; The Analyst, 1913, p. 54).

41. TREADWELL (D. W.). — Manuel de Chimie analytique, 1932, **1**, p. 280-284.
 42. TANNAIEF (M.) et DULGOF (K.). — Méthode des gouttes pour déceler l'or (Ann. Ch. Anal., 1930, p. 241 ; J. Roussk. Fiz. Khim. Obchtch., 1929, **61**, p. 1377-1384).
 43. URBAIN (P.). — Sur une méthode quantitative d'analyse spectrale (Bull. Soc. Chim., 1930, **47**, p. 674).
 44. VIGNE (P.) et DUSAN (J.). — L'aurothérapie en Dermatologie et en Syphiligraphie (Le Sud Médical et Chirurgical du 15 janvier 1933, p. 16-24).
 45. VANINO (L.) et HARTWAGNER (F.). — Détermination volumétrique de l'or (Bull. Soc. Chim., 1918, **24**, p. 248 ; Zeit. anal. ch., **55**, p. 377-389, 1916).
 46. ZUNZ (E.). — Eléments de pharmacodynamie spéciale, 1932, **2**, p. 1147-1150.
 47. YOE (J. H.). — Emploi de l'acide perchlorique comme réactif analytique (Ann. Ch. anal., 1925, **7** (2^e s.), p. 193-197).
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	9
L'or en thérapeutique	13
Destruction des matières organiques	24
Recherche qualitative de l'or par voie chimique	37
Recherche qualitative de l'or par voie spectrographique	50
Dosage de l'or	70
Etude de l'entraînement de l'or au cours de la destruction de la matière organique	79
Technique de recherche et de dosage toxicologiques de l'or	84
Recherches de toxicologie animale	92
Recherches de toxicologie humaine	98
Conclusions	100
Index bibliographique	103

